

LE PROBLÈME DES MALFORMATIONS ASSOCIÉES

LES FORMES VISCÉRALES
DES
PHACOMATOSES

Travail de la Clinique Neurologique
de la Faculté de Médecine de Nancy (P^r KISSEL)
et de l'Institut Bunge d'Anvers (D^r L. van BOGAERT)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 5 décembre 1958

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean SCHMITT

Lauréat de la Faculté

Ancien Interne des Hôpitaux

Chef de Clinique Neurologique à la Faculté

Assistant à la Faculté

Né le 1^{er} avril 1929 à Nancy (M.-et-M.)

Examineurs de la Thèse : MM. KISSEL, Professeur, *Président.*

L. van BOGAERT, Professeur,

HELLUY, Professeur,

ARNOULD G., Professeur agrégé,

} *Juges.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE PROBLÈME DES MALFORMATIONS ASSOCIÉES



LES FORMES VISCÉRALES DES PHACOMATOSES

Travail de la Clinique Neurologique
de la Faculté de Médecine de Nancy (P^r KISSEL)
et de l'Institut Bunge d'Anvers (D^r L. van BOGAERT)



THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 5 décembre 1958

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jean SCHMITT

Lauréat de la Faculté
Ancien Interne des Hôpitaux
Chef de Clinique Neurologique à la Faculté
Assistant à la Faculté
Né le 1^{er} avril 1929 à Nancy (M.-et-M.)

Examineurs de la Thèse : MM. KISSEL, Professeur, *Président.*

L. van BOGAERT, Professeur,

HELLUY, Professeur,

ARNOULD G., Professeur agrégé,

} *Juges.*



UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. P. SIMONIN.

Assesseur : M. C. FRANCK.

Secrétaire : M. RADUREAU.

Doyens honoraires : MM. LUCIEN, MERKLEN et PARISOT.

Professeurs honoraires : MM. BOUIN, ANCEL, JACQUES, JEANDELIZE,
FRUHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL,
CAUSSADE, MUTEL.

Professeurs

	MM.
<i>Clinique de la Tuberculose</i>	SIMONIN.
<i>Hydrologie thérapeutique et Climatologie.</i>	MERKLEN.
<i>Anatomie pathologique</i>	FLORENTIN.
<i>Clinique chirurgicale</i>	CHALNOT.
<i>Clinique médicale</i>	KISSEL.
<i>Clinique obstétricale</i>	VERMELIN.
<i>Chimie médicale</i>	WOLFF.
<i>Clinique ophtalmologique</i>	THOMAS.
<i>Anatomie</i>	BEAU.
<i>Clinique chirurgicale</i>	BODART.
<i>Chaire de Stomatologie</i>	HOUPERT.
<i>Physiologie</i>	FRANCK.
<i>Histologie</i>	LEGAIT.
<i>Médecine du Travail et Réadaptation professionnelle et sociale</i>	PIERQUIN.
<i>Physique médicale</i>	N...
<i>Clinique oto-rhino-laryngologique</i>	GRIMAUD.
<i>Clinique gynécologique</i>	BERTRAND.
<i>Hygiène et Médecine sociale</i>	MELNOTTE.
<i>Clinique médicale</i>	MICHON.
<i>Clinique médicale infantile</i>	NEIMANN.
<i>Bactériologie et Parasitologie médicales.</i>	HELLUY.
<i>Pathologie médicale</i>	HERBEUVAL.
<i>Clinique urologique</i>	GUILLEMIN.
<i>Médecine légale</i>	HEULLY.
<i>Thérapeutique</i>	LOUYOT.
<i>Electro-radiologie</i>	ROUSSEL.

Conférences, Cours et Cliniques complémentaires

	MM.
<i>Anatomie descript. et Embryologie</i>	CAYOTTE, Maître de Confér. Agrégé.
<i>Anatomie pathologique</i>	RAUBER, Maître de Confér. Agrégé.
<i>Chimie médicale</i>	PAYSANT, Maître de Confér. Agrégé.
<i>Clinique cardiologique</i>	MATHIEU, Chargé de Cours.
<i>Cancérologie</i>	FLORENTIN, Professeur.
<i>Clinique des maladies infectieuses</i>	GERBAUT, Chargé de Cours.

MM.

Clinique des maladies mentales..
Clinique des maladies des vieillards
Clinique de Chirurgie et Orthopé-
die infantiles
Clinique dermatologique
Clinique neuro-chirurgicale
Clinique neurologique
Clinique obstétricale
Clinique ophtalmologique
Clinique oto-rhino-laryngologique..
Clinique de la Tuberculose

Epidémiologie et Hygiène

Hématologie et Transfusion sangu.
Histologie
Médecine opératoire et Chirurgie
expérimentale
Parasitologie et Bactériologie

Pathologie chirurgicale
Pathologie expérimentale
Pathologie générale
Pathologie obstétricale
Pharmacologie
Physiologie

Physique médicale
Propédeutique obstétricale
Psychiatrie infantile et enfance
déficiente
Médecine infantile
Séméiologie et propédeutique chi-
urgicales

Séméiologie et propédeutique médi-
cales

HACQUARD, Chargé de Cours.
 HERBEUVAL, Professeur.

BEAU, Professeur.
 BEUREY, Agrégé.
 LEPOIRE, Agrégé.
 ARNOULD G., Agrégé.
 RIBON, Agrégé.
 ALGAN, Agrégé.
 GOSSEREZ, Agrégé.
 SIMONIN, Professeur.
 LAMY, Agrégé.

MELNOTTE, Professeur.
 SENAULT, Maître de Confér. Agrégé.
 DEBRY, Maître de Confér. Agrégé.
 N...
 DOLLANDER, Professeur sans chaire.

BÉNICHOUX, Agrégé.
 HELLUY, Professeur.
 DE LAVERGNE E., Maître Confér. Agr.
 LOCHARD, Agrégé.
 SADOUL, Maître de Confér. Agrégé.
 FAIVRE, Agrégé.
 HARTEMANN, Professeur sans chaire.
 LAMARCHE, Maître de Conf. Agrégé.
 GRANDPIERRE, Profess. sans chaire.
 ARNOULD P., Maître de Conf. Agr.
 MARTIN, Dél. Maître Conf. Agrégé.
 RICHON, Agrégé.

MEIGNANT, Chargé de cours.
 PIERSON M., Agrégé.
 ANDRÉ, Agrégé libre.
 MICHON J., Agrégé.
 SOMMELET, Agrégé.
 HARTEMANN P., Agrégé.
 DUREUX, Agrégé.
 LARCAN, Agrégé.

Agrégés libres

MM. ANDRÉ, ARNULF, PIETRA, CORDIER, RICHON.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL

Professeur de Clinique Médicale et Neurologique

Chevalier de la Légion d'Honneur

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. VAN BOGAERT (ANVERS)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HELLUY

Professeur de Parasitologie et Bactériologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. ARNOULD

Chargé de l'Enseignement de la Clinique Neurologique
Médecin des Hôpitaux

A LA MÉMOIRE

DE MONSIEUR LE PROFESSEUR V. DE LAVERGNE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

1950-1951 M. le Professeur GIRARD (*In Memoriam*)
(Service de Phtisiologie).

M. le Professeur CHALNOT
(Clinique Chirurgicale).

1951-1952 M. le Professeur DROUET (*In Memoriam*)
(Clinique Médicale).

M. le Professeur KISSEL
(Clinique Neurologique).

INTERNAT

1952-1953 M. le Professeur DE LAVERGNE (*In Memoriam*)
(Clinique des Maladies infectieuses).

1954-1955 M. le Professeur DROUET (*In Memoriam*)
M. le Professeur Agrégé FAIVRE
(Clinique Médicale).

1955-1956 M. le Professeur NEIMANN
(Clinique Médicale Infantile).

1956-1957 M. le Professeur KISSEL
M. le Professeur Agrégé HARTEMANN
(Clinique Médicale).

1957-1958 M. le Professeur KISSEL
M. le Professeur Agrégé ARNOULD
(Clinique Neurologique).

notre respectueuse reconnaissance.

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT.

A TOUS MES AMIS,

A TOUS CEUX ET A TOUTES CELLES qui, de près ou de loin,
ont participé à l'élaboration de ce travail ; en particulier au personnel
de la Bibliothèque, et à Mademoiselle DUPONT.

A MA MÈRE,

dont le dévouement est sans bornes,

A MON ÉPOUSE,

en témoignage de notre amour,

A MES FILLES, MARIE-PIERRE ET CATHERINE,

A MA SŒUR ET A SA FAMILLE,

A MA BELLE-MÈRE,

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS,

A TOUS LES MIENS.

SERMENT

SUR MA CONSCIENCE, EN PRÉSENCE DE MES
MAÎTRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE JURE
D'EXERCER LA MÉDECINE SUIVANT LES LOIS DE
LA MORALE ET DE L'HONNEUR ET DE PRATIQUER
SCRUPULEUSEMENT TOUS MES DEVOIRS ENVERS
LES MALADES, MES CONFRÈRES ET LA SOCIÉTÉ

SOMMAIRE

Avant-propos.

Introduction générale.

PREMIÈRE PARTIE

Etude analytique : Les localisations viscérales des phacomatoses.

I - NEUROFIBROMATOSE CUTANÉE DE RECKLINGHAUSEN.

A) *Rappel historique* : Les principales localisations et manifestations cliniques.

B) *Localisations viscérales et endocriniennes.*

II - SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE.

A) *Rappel historique* : Les principales localisations et manifestations cliniques.

B) *Localisations viscérales et endocriniennes.*

III - ANGIOMATOSE RÉTINO-CÉRÉBELLEUSE DE VON HIPPEL-LINDAU.

A) *Rappel historique* : Les principales localisations et manifestations cliniques.

B) *Localisations viscérales et endocriniennes.*

IV - ANGIOMATOSE ENCÉPHALO-TRIGÉMINÉE DE STURGE-WEBER.

A) *Rappel historique* : Les principales localisations et manifestations cliniques.

B) *Localisations viscérales et endocriniennes.*

DEUXIÈME PARTIE

Etude synthétique.

- A) *Etude anatomo-clinique d'ensemble.*
 - 1) Neurofibromatose de Recklinghausen.
 - 2) Sclérose tubéreuse de Bourneville.
 - 3) Angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau.
 - 4) Angiomatose encéphalo-trigémينية de Sturge-Weber.
- B) *Réalité des phacomatoses viscérales.*
 - 1) Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen.
 - 2) Sclérose tubéreuse de Bourneville.
 - 3) Angiomatoses cutanéocérébrales.
- C) *La place des formes viscérales des phacomatoses en clinique.*
 - 1) Formes viscérales, prédominantes ou non, à expression neuro-ectodermique évidente.
 - 2) Formes viscérales cliniquement latentes.
 - 3) Formes viscérales pures, isolées, sans signes cutanés ou nerveux de phacomatose.
Leurs critères.
- D) *Formes voisines des phacomatoses et lésions viscérales.*

TROISIÈME PARTIE

Pathogénie des formes viscérales des phacomatoses.

- A) *Notions préliminaires à une étude pathogénique.*
- B) *Problèmes pathogéniques particuliers aux différents types de lésions viscérales.*
 - I) Généralités - Lésions spécifiques et aspécifiques.
 - II) Tumeurs du premier groupe.
 - III) Tumeurs du deuxième groupe.
 - IV) Conclusions.
- C) *Problème pathogénique général des phacomatoses.*
 - I) Théories actuellement abandonnées.
 - II) Théories actuellement retenues.

Conclusions générales.

Bibliographie.

AVANT-PROPOS

Nous parvenons en ce jour à la fin de notre temps d'Internat et nous nous apprêtons à affronter l'épreuve de la soutenance de thèse en songeant qu'elle représente avant tout une étape dans notre vie d'étudiant, puisque nos fonctions universitaires et hospitalières nous permettent de continuer encore nos études médicales, et que notre ambition est d'y persévérer. Qu'il nous soit donc permis de profiter de cette halte pour nous remémorer nos dernières années.

Après deux années d'Externat, partagées en quatre stages (Pneumo-phtisiologie, Chirurgie générale, Médecine générale, Neurologie), nous avons eu la joie d'être nommé Interne. Jeune débutant, timide, inexpérimenté, nous avons ressenti une grande fierté le matin où nous avons été reçu par notre cher et regretté Maître, M. le Professeur V. DE LAVERGNE. Rapidement subjugué par son étonnante vitalité, son dynamisme éclairé, son sens profond de la clinique, son savoir sans limites, son enseignement incomparable, nous avons pu, pendant une année trop vite écoulée, apprécier ses inégalables qualités de savant, d'homme, de « gentilhomme ». Il ne nous est pas possible d'estimer tout ce que nous avons appris à sa fréquentation quotidienne, dans son Service des Maladies Infectieuses. Nous avons essayé et nous essaierons toujours de retenir sa grande leçon humanitaire, qu'il ne cessait de prôner : l'humilité d'abord ! Tous ses élèves ont été frappés de stupeur lorsqu'une mort inattendue et trop précoce est venue leur arracher ce chef et ce grand animateur.

Sous son inspiration, nous avons suivi régulièrement le travail de laboratoire qui est la base même du diagnostic et du traitement des maladies infectieuses ; ce fut pour nous l'occasion de lier de solides et inaltérables amitiés avec le Professeur Agrégé E. DE LAVERGNE, en qui nous retrouvons le portrait vivant de notre cher Maître ; avec, aussi, notre excellent camarade le Docteur BURDIN. Initié aux techniques bactériologiques, nous avons vite formé avec eux une équipe homogène et ardente.

Après le départ de notre regretté Maître, nos recherches, un instant désemparées, ont repris sous l'égide de son successeur, M. le Professeur HELLUY : sous son impulsion, nous poursuivons actuellement la série de nos travaux expérimentaux dans différents domaines bactériologiques. Qu'il veuille bien accepter ici notre très respectueuse reconnaissance pour nous avoir permis de continuer avec lui notre tâche d'Assistant de Bactériologie.

Notre deuxième année d'Internat devait se dérouler dans le Service de Médecine de M. le Professeur DROUET, dont nous avons déjà pu apprécier les hautes qualités, alors que nous n'étions que stagiaire, puis externe. Notre mûrissement à son contact aura été interrompu également par une grave maladie qui devait le terrasser rapidement et attrister tous ses élèves. Nous saluons ici sa mémoire.

Pour notre troisième année d'Internat, nous avons choisi un stage en Pédiatrie : très vite, nous n'avons pu, comme tous nos camarades, qu'être en admiration devant l'étendue et la précision des connaissances de notre Maître, M. le Professeur NEIMANN, dans les domaines les plus variés. A son école, il n'y a place que pour ce qui est clair, net, scientifique, établi avec certitude, indiscutable. Sa rigueur, son exigence d'un travail correctement effectué et régulièrement soutenu sont le plus sûr garant de la vitalité qu'il a su imposer à ses élèves. Nous lui exprimons nos plus sincères remerciements pour tout l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter pendant les six mois qu'il nous a été donné de vivre à ses côtés au Service de la Pouponnière.

Après un intermède de six mois en terre algérienne comme médecin-chef dans un bataillon de rappelés, nous avons pu reprendre le cours de notre Internat interrompu brutalement. Notre choix s'est porté vers la Clinique médicale de M. le Professeur KISSEL où nous savions retrouver l'esprit de l'école du regretté Professeur DE LAVERGNE. Nous n'étions pas un inconnu pour notre Maître, puisque c'est dans son Service de Neurologie que nous avons préparé notre concours d'Internat. Pendant cette quatrième année en Médecine générale, et pendant notre cinquième et dernière année, à nouveau en Neurologie, nous n'avons cessé d'apprécier notre chance : celle de pouvoir approcher chaque jour un Maître étonnamment éclectique, compréhensif, éclairé, inlassablement sur le qui-vive, prêt à aider et aidant de tout son pouvoir ses élèves, les guidant d'une main sûre vers leur destinée.

Dans ce Service de Neurologie où nous terminons notre Internat, nous côtoyons depuis un an, en toute amitié, le Professeur Agrégé G. ARNOULD, que nous avons connu au cours de notre dernier stage d'Externe, lorsqu'il était Assistant. A vivre à son contact quotidien, nous avons appris à apprécier son dynamisme perpétuel, son activité inlassable, son esprit analytique toujours en souci du moindre détail séméiologique dont on sait l'importance dans la spécialité qui est la sienne, son désir enfin d'inculquer à l'étudiant les bases médicales trop souvent négligées.

Nous espérons qu'il trouvera plaisir et intérêt à lire notre travail.

Notre formation médicale étant prédominante, nous espérions un sujet de thèse ayant des attaches à la fois en médecine générale, où nous avons largement fait nos armes, et en neurologie, puisque nous étions appelé à devenir Chef de Clinique Neurologique.

En acceptant la proposition de M. le Professeur KISSEL de consacrer notre thèse inaugurale aux aspects, aux formes viscérales des Phacomatoses, nous prenions la responsabilité de traiter d'une façon aussi complète que possible un sujet qui n'allait pas tarder à se révéler vaste, presque à l'infini. Nous savions que, jusqu'alors, ce sujet n'avait été abordé que d'une manière parcellaire, jamais de front, dans son ensemble.

La tâche nous est apparue très vite énorme ; mais nous nous sentions soutenu tout au long de nos efforts par les encouragements sans cesse renouvelés de notre Maître, par son enthousiasme débordant au fur et à mesure de nos progrès, par son ardeur communicative. Au reste, nous pouvions nous appuyer sur les bases très sûres qu'il avait contribué à édifier avec CORNIL ; nous ne nous engageons donc pas dans une voie totalement inconnue. Au contraire, nous avons le privilège de pouvoir nous guider en suivant le fil d'Ariane qui lui est cher : les géno-neuro-dermatoses. Nous espérons que notre travail restera marqué de son empreinte, et se montrera digne de l'Ecole Neurologique Nancéienne.

Nous avons largement bénéficié aussi des enseignements réfléchis et lumineux de la thèse de notre camarade, le Professeur Agrégé DUREUX : son ouvrage a été notre Bible, et a fourni plus d'un élément à notre argumentation.

En face d'une quantité vraiment extraordinaire d'observations cliniques et anatomiques dont la littérature médicale fourmille, il nous a semblé indispensable de présenter un nombre également important de cas personnels et originaux, non seulement pour démontrer la réalité des localisations viscérales des phacomatoses, mais aussi et surtout pour en prouver la diversité de siège et de structure histologique.

Nous disposons sur place, au Centre Hospitalier Régional de Nancy, d'une dizaine d'observations intéressantes, les unes malheureusement incomplètes, purement cliniques, ou radiologiques ; les autres, plus étoffées, avec pièces anatomiques ou histologiques à l'appui. Notre formation médicale ne nous ayant pas spécialement permis d'acquérir un bagage suffisant en anatomie pathologique, nous avons fait appel aux compétences éclairées d'un de nos aînés, le Professeur Agrégé RAUBER. Avec sa gentillesse coutumière, et son inlassable

dévouement, il a bien voulu prendre sur son temps pour nous remémorer les bases que nous avions oubliées, et pour nous aider dans l'interprétation de nos préparations. Il a accepté cette tâche avec son sourire habituel ; nous ne le remercierons jamais assez de tout cela. Nous ne manquerons pas d'associer à ces remerciements le Docteur PIERSON, à qui nous sommes redevable de l'excellente iconographie des pièces microscopiques illustrant notre ouvrage.

Estimant notre documentation trop légère, nous avons cherché à la compléter par d'autres observations, qui ont été puisées à deux sources principales :

M. le Professeur GARCIN, à notre requête, a répondu immédiatement en nous fournissant un matériel anatomique complet concernant un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville, suivie par lui personnellement pendant plusieurs années. Il nous a autorisé à utiliser les données cliniques et histologiques inédites de cette observation, passionnante à plus d'un point de vue. Il nous est agréable de lui exprimer ici toute notre gratitude et tous nos remerciements, dont nous voulons faire bénéficier également les Docteurs GRUNER et LAPRESLE, si prévenants envers nous.

C'est avec une grande émotion que nous parlerons ensuite de M. Ludo VAN BOGAERT : sachant notre désir de rechercher des documents originaux en matière de phacomatoses, et plus spécialement en matière d'angiomatoses, il a poussé l'amabilité jusqu'à nous inviter dans son laboratoire de l'Institut Bunge à Anvers. Avec une affabilité de tous les instants, il nous a guidé dans notre choix ; il nous a fait profiter de son immense expérience dans le domaine de la neuro-pathologie, et nous a confié finalement un ensemble de neuf observations anatomo-cliniques pour notre plus grande satisfaction. Non content de cela, il a tenu à enrichir nos connaissances en nous remettant sa bibliographie personnelle : nous avons ainsi pu disposer d'articles pratiquement introuvables, issus des quatre coins du monde, et situés en bonne place dans sa bibliothèque, où il a su les attirer par son audience reconnue de tous, par sa maîtrise du sujet des dysplasies neuro-ectodermiques. Notre séjour à Anvers, trop court à notre gré, nous aura été profitable à un double point de vue :

— d'abord parce qu'il nous aura permis de rassembler un matériel précieux et occupant une place de choix dans notre thèse ;

— ensuite parce qu'il nous aura donné l'occasion de connaître et d'admirer un grand savant.

Les mots nous manquent pour exprimer la fierté que nous ressentons à nous considérer un peu comme un de ses élèves. Que M. VAN BOGAERT veuille bien accepter nos très sincères remerciements.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le problème des multiples malformations organiques associées aux lésions centrales et périphériques du système nerveux est très complexe. L'étude en est ardue et donne accès à un vaste champ d'investigations qui est loin d'être complètement mis en valeur, voire même simplement défriché.

Dès la fin du siècle dernier, FEINDEL fournit une explication embryologique de ces malformations associées en invoquant, dans le cas particulier de la neurofibromatose de Recklinghausen, une dysplasie congénitale du feuillet ectodermique dans son entier. Depuis lors, les publications des dermatologistes, des neurologistes, des ophtalmologistes, et plus récemment, des généticiens et des eugénistes, se sont multipliées sur la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse de Bourneville, l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau, l'angiomatose encéphalo-trigémineux (maladie de Sturge-Weber), affections qui constituent le groupe classique des phacomatoses (VAN DER HOEVE), ainsi que sur les maladies qui leur sont apparentées.

Très tôt, l'école neurologique nancéienne s'est intéressée à ces questions. Le premier, M. KISSEL, avec son Maître CORNIL, montre dans une étude sur les formes généralisées et dissociées de la maladie de Recklinghausen (1), l'importance des « neuro-ecto-mésodermoses », non seulement en neurologie, mais aussi en médecine et en pathologie générale.

En 1953, le Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française, tenu à Nancy, est consacré au problème des « géo-neuro-dermatoses » (2).

Par la suite, DUREUX (3) traite des relations héréditaires des

(1) CORNIL (L.), KISSEL (P.), BEAU et ALLIEZ (J.), Formes généralisées et dissociées de la maladie de Recklinghausen. Neuro-ectodermatose. Essai de synthèse de différents types de tumeurs du système nerveux. *La Presse médicale*, **41**, 2077-2079, 1933.

(2) KISSEL (P.), BEUREY (J.), Les Géo-neuro-dermatoses. VIII^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française ; Nancy-Vittel (30-31 mai 1953).

(3) DUREUX (J.-B.), Le problème des malformations associées. Les géopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques. Leur incidence au cours des malformations du squelette cranio-facial. Thèse Médecine, Nancy, dactyl., 1955.

malformations du système nerveux avec des affections semblables de l'appareil oculaire. Tout récemment, enfin, TRIDON (1) étudie l'état dysraphique de l'axe nerveux et de ses enveloppes cranio-rachidiennes.

On est loin d'avoir épuisé tous les sujets qui se rattachent à ce problème des malformations associées. Poursuivant dans la voie tracée par nos prédécesseurs, nous nous intéresserons, pour notre part, dans ce travail inaugural inspiré par notre Maître, M. le Professeur KISSEL, à la question passionnante des formes et des manifestations viscérales des phacomatoses.

Il nous apparaît nécessaire de donner dès maintenant quelques précisions :

1) Le travail que nous nous sommes imposé a été long et difficile ; il a nécessité de multiples recherches bibliographiques, sous les titres les plus divers et les plus inattendus. Il nous a, évidemment, été impossible de prendre connaissance de toutes les références relevées dans la littérature, étant donné le nombre incalculable d'observations, de mémoires, d'essais, de publications consacrés aux phacomatoses. Nous avons, par ailleurs, éprouvé des difficultés pour nous procurer plusieurs articles étrangers. Précisons que plus de la moitié de notre bibliographie est en langue allemande ou anglaise : nous en avons pris connaissance personnellement, sans nous contenter des traductions et, souvent, des interprétations tendancieuses données par certains auteurs, qui n'ont pas suivi les textes de près.

Notre travail est fondé, en outre, sur un certain nombre d'observations originales. Nous avons pu recueillir personnellement 9 observations de neurofibromatose, 4 observations de sclérose tubéreuse, 2 observations d'angiomatose rétino-cérébelleuse, 5 observations d'angiomatose encéphalo-trigémينية. Ainsi que nous l'avons déjà dit, nous devons plusieurs de ces cas anatomo-cliniques à l'extrême obligeance de M. le Docteur L. VAN BOGAERT et de M. le Professeur GARCIN, que nous remercions une fois encore de leur aide précieuse et de leur bienveillance.

Lors donc, le nombre des observations personnelles que nous apportons en contribution à la thèse défendue peut paraître faible, comparativement à la masse des cas mondiaux compulsés. Cepen-

(1) TRIDON (P.), Les dysraphies de l'axe nerveux et de ses enveloppes cranio-rachidiennes. Etude critique du status dysraphicus. Thèse Médecine, Nancy, dactyl., 1958.

dant, nos documents ont le mérite de l'homogénéité, ayant été recueillis par un seul et même observateur, tandis que beaucoup de publications de la littérature ne notent que des cas isolés, observés à des époques différentes, sous un angle de vue variable.

Nous espérons avoir ainsi apporté un attrait supplémentaire à ce travail qui a l'ambition de constituer une revue générale aussi complète que possible des localisations viscérales des phacomatoses, et la première étude synthétique, en langue française, de la question.

2) Pendant longtemps on a considéré les malades atteints de phacomatose comme susceptibles d'intéresser les seuls dermatologistes. Le but de cette thèse est de transformer complètement cette manière de voir, en démontrant la réalité et la multiplicité des malformations associées. Déjà le médecin neurologue se savait prévenu, le spécialiste ophtalmologiste ne se montrait pas surpris devant certaines complications de leur ressort, en face de patients porteurs de diverses anomalies cutanées. Désormais, parce que nous apporterons la preuve de la plasticité et du polymorphisme clinique des neuro-ectodermoses, nous voudrions que le débat s'élargisse à toute la pathologie : le médecin de médecine générale, le spécialiste du cœur, des poumons, des reins, l'endocrinologue, le gastro-entérologue, le chirurgien, également, doivent avoir leur mot à dire. Il leur faudra penser aux phacomatoses.

3) Il nous a rapidement fallu nous limiter dans notre sujet sous peine d'être débordé par la masse des documents accumulés. Par conséquent, dans ce travail, nous n'envisagerons que les quatre phacomatoses classiquement reconnues :

- neurofibromatose cutanée de Recklinghausen,
- sclérose tubéreuse de Bourneville,
- angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau,
- angiomatose encéphalo-trigémينية de Sturge-Weber,

à l'exclusion des neuro-ectodermoses secondaires (ichtyose, épidermolyse bulleuse, etc...).

Notre but étant de broser le tableau anatomo-clinique des formes viscérales de ces quatre maladies, nous n'aborderons pas dans nos différents chapitres les notions bien assises concernant les atteintes cutanées, osseuses, nerveuses ou oculaires concomitantes. Nous étudierons surtout l'aspect des viscères thoraciques et abdomino-pelviens ; nous réserverons une place aux formes endocriniennes : hypophysaires, surrénaïennes, thyroïdiennes, parathyroïdiennes.

Ainsi, dans une *première partie*, nous ferons une revue analy-

tique des faits connus, en apportant notre contribution personnelle ; chaque maladie sera traitée dans un chapitre particulier.

Dans une *seconde partie*, beaucoup plus intéressante, nous nous attacherons à réaliser la synthèse de toutes ces données, ce qui nous conduira à individualiser les formes viscérales des phacomatoses.

Dans une *troisième et dernière partie*, consacrée à une étude pathogénique d'ensemble, nous passerons en revue les différentes théories émises, à la recherche du lien commun nous permettant de comprendre les mécanismes en cause.

La *conclusion* se dégagera d'elle-même.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE ANALYTIQUE

LES LOCALISATIONS VISCÉRALES
DES PHACOMATOSES

I - NEUROFIBROMATOSE CUTANÉE DE RECKLINGHAUSEN

A - RAPPEL HISTORIQUE

LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

En remontant suffisamment loin dans le cours de l'histoire, on découvre que les premières descriptions cliniques de la maladie qui portera plus tard le nom de neurofibromatose cutanée doivent être attribuées à TISELIUS en 1793. Il faut ensuite attendre près de trois quarts de siècle pour que les écrits sur cette question fassent mention des toutes premières recherches anatomo-pathologiques et histologiques, en particulier dues à VIRCHOW (1863) et à BRUNS (1870). A Strasbourg, en 1882, VON RECKLINGHAUSEN publie plusieurs observations fondamentales et donne la description princeps d'une nouvelle entité anatomo-clinique conjuguant des troubles neurologiques avec des manifestations cutanées très spéciales : la neurofibromatose est née.

La définition adoptée universellement est celle de BORBERG (1951) : « Nous entendons par neurofibromatose de Recklinghausen une maladie due à une anomalie congénitale de développement, souvent hérédo-familiale, caractérisée par la présence de malformations tumorales, de taches ou de nævi pigmentaires dans les organes d'origine ecto-dermique, en premier lieu la peau et le système nerveux, mais aussi accompagnée d'une atteinte plus ou moins prononcée du mésoderme. »

Incidence : frappant toutes les races sans distinction, plus fréquente que la sclérose tubéreuse de Bourneville, elle atteindrait un individu sur 2.000, selon PREISER et DAVENPORT (1918).

Influence du sexe : la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître une prédominance pour le sexe masculin, les chiffres variant

de 57 % (PREISER et DAVENPORT ; HEEKSTRA) à 65 % (ADRIAN, 1903) ; ou, au contraire, une équivalence entre les deux sexes, d'après SAALFELD.

Tableau anatomo-clinique : les signes distinctifs se manifestent à tout âge de la vie. Dans la majorité des cas, les troubles cutanés superficiels, tels que les taches pigmentaires, existent dès la naissance ou apparaissent lors de la première décade de la vie. Par contre, les tumeurs cutanées se développent un peu plus tard, aux environs de la puberté. Dans certaines circonstances, la maladie peut marquer une régression, un arrêt ou une aggravation : on cite, en particulier, l'influence des différentes étapes de la vie génitale (puberté, grossesse, ménopause), celle des infections et des traumatismes, des interventions chirurgicales.

I - SYNDROME CUTANÉ

Il consiste en l'association de tumeurs et de taches pigmentaires :

a) *Les tumeurs cutanées* affectent les types les plus divers : il peut s'agir de neurinomes ; souvent, ce sont des fibromes, ou des formes mixtes désignées sous le nom de neuro-fibromes. Les neurinomes se localisent de préférence aux extrémités, sur les membres ; les fibromes intéressent plus volontiers le tronc et l'abdomen.

De la taille d'un grain de mil, d'un pois ou d'une prune, ces nodules peuvent atteindre un volume extraordinaire, réalisant de monstrueuses « tumeurs royales » (BOUDET) pesant plusieurs kilogrammes. Leur coloration ne diffère souvent en rien de celle des téguments adjacents ; parfois, elle est rosée, jaunâtre, brunâtre ou bleue. Ces tumeurs, sous-cutanées ou intradermiques, sont presque toujours indolores ; elles sont asymétriques, sessiles ou pédiculées (*molluscum pendulum*). Leur nombre est des plus variables : une dizaine d'éléments au minimum ; plus fréquemment, une centaine et au delà. Elles siègent principalement sur le tronc et les membres, au cou ; plus rarement à la face, à la paume des mains et à la plante des pieds. Chez certains patients, les tumeurs constituent, de par leur confluence en une région déterminée de l'organisme, un « névrome plexiforme » qui se présente sous deux formes : soit un *molluscum éléphantiasique* (sac bourré de nodosités et de cordons), soit une *dermatolyisie* (replis ou bourrelets cutanés étagés les uns au-dessus des autres).

Le tableau histologique correspondant est extrêmement polymorphe. Habituellement, on distingue :

— d'une part le fibrome cutané, composé de cellules conjonctives nombreuses, disséminées au sein de fibres conjonctives réparties irrégulièrement en faisceaux ou en tourbillons ; les vaisseaux situés à ce niveau sont généralement entourés d'un manchon fibreux épais. Il est possible de déceler des éléments nerveux par les colorations argentiques ;

— d'autre part le schwannome ou gliome périphérique, constitué par des cellules conjonctives et par des éléments syncytiaux présentant tous les attributs du syncytium de Schwann.

En plus des tumeurs neurinomateuses et fibromateuses, il existe des hémangiomes, des lymphangiomes et de rares cas de lipomes.

b) Les *taches pigmentaires*, selon SIEMENS (1926), peuvent se répartir en grandes et petites taches cutanées. Les régions à pigmentation diffuse présentent une coloration allant du jaune brunâtre à la teinte chocolat ; elles se rattachent à ce que l'on dénomme « taches café au lait ». On en trouve n'importe où sur le corps ; elles peuvent atteindre la taille d'une paume de main. Les petites taches, à l'opposé, sont comme des lentilles ; on peut les déceler en grand nombre partout, avec une prédilection particulière pour les aisselles et la taille.

La relation de ces taches avec les *nævi pigmentés* que l'on rencontre chez l'individu normal a été l'objet de discussions passionnées (formes frustes de la maladie).

Parmi les autres anomalies pigmentaires susceptibles d'être décelées, on mentionnera les *nævi anémiques* et la leucodermie atrophique.

II - SYNDROME NERVEUX

L'atteinte du système nerveux ne se traduit généralement que plusieurs années après l'apparition des manifestations cutanées. Suivant la localisation du processus tumoral neuro-fibromateux, on distingue :

a) La *neurofibromatose périphérique* par atteinte des nerfs cérébrospinaux. Ces tumeurs nerveuses sont nettement sous-cutanées ou sous-aponévrotiques, mobiles ; de la taille d'un pois à celle d'un œuf, d'une consistance ligneuse, elles peuvent être allongées (simple épaissement cylindrique du nerf) ou moniliformes. Elles touchent aussi

bien les nerfs rachidiens (intercostaux, radial, cubital, médian, obturateur...) que les nerfs craniens (III^e, V^e et VII^e paires, nerfs mixtes). Elles entraînent un retentissement clinique variable : douleurs fulgurantes, névralgies, paresthésies, anesthésies, troubles moteurs et trophiques (amyotrophies, syndrome pseudo-myopathique).

b) La *neurofibromatose centrale*, affectant le contenu de la cavité cranio-rachidienne. On individualise, en effet, des formes spinales de la maladie de Recklinghausen, réalisant un tableau de compression médullaire, plus rarement de sclérose latérale amyotrophique, de syringomyélie. Les formes encéphaliques doivent être bien connues : c'est tantôt un syndrome de tumeur de l'angle ponto-cérébelleux, par neurinome de l'acoustique, qui domine la scène clinique, avec son atteinte cochléaire (acouphènes, surdité), sa participation vestibulaire (vertiges, épreuve de Barany), ses signes cérébelleux, ses remaniements radiologiques ; tantôt un syndrome d'hypertension intra-cranienne sans signe de localisation, par gliomatose centrale diffuse. Dans ces cas, les crises comitiales font souvent partie intégrante de la symptomatologie.

c) Il est habituel de classer à part les *troubles mentaux*, qui réalisent en général des formes discrètes de l'affection. On note fréquemment de l'amnésie, une déficience intellectuelle modérée ; l'asthénie et l'apathie prédominent sur l'irritabilité et l'excitation.

Signalons en passant que, parmi les signes oculaires, le phacome de la rétine (VAN DER HOEVE, 1923) est probablement le plus rare, mais le plus important. Il rappelle de très près celui de la sclérose tubéreuse.

III - SYNDROME OSSEUX

Selon CARRIÈRE et HURIEZ, la maladie de Recklinghausen s'accompagne d'altérations squelettiques dans près de 50 % des cas.

La statistique de BORBERG apporte le pourcentage beaucoup plus modeste de 7 % de troubles osseux.

La manifestation la plus constante est une cyphoscoliose à grand rayon, s'étendant de la région cervicale aux lombes. Cette déformation paraît secondaire à un double processus ostéomalacique et ostéoporotique. On peut également rencontrer des remaniements pagétoïdes ou ostéo-fibrogéodiques. Il est permis de rapprocher de ces lésions les altérations kystiques notées quelquefois ; elles ont leur importance, car elles peuvent donner naissance à des fractures

spontanées ou à des troubles de la croissance. Dans un certain nombre de cas, la cyphoscoliose peut être due à des malformations vertébrales (hémivertèbres, vertèbres en coin, ... éléments du status dysraphicus).

Enfin, il est classique de citer dans cet esprit d'autres anomalies osseuses congénitales éventuellement rencontrées, telles que spina bifida, syndactylie, luxation congénitale de la hanche, absence de rotule, luxation radio-cubitale, sacralisation ou lombalisation, coxa valga, etc...

IV - SYNDROME TUMORO-VISCÉRAL ET SYNDROME ENDOCRINIEN

Les atteintes viscérales au cours de la maladie de Recklinghausen sont connues depuis longtemps ; elles sont à la fois nombreuses et diverses. Certaines d'entre elles s'accompagnent d'un tableau clinique particulier, lorsqu'elles concernent des viscères à fonction endocrine comme le pancréas, les capsules surrénales, la glande thyroïde. Il est évidemment logique d'étudier en même temps toutes les formes cliniques qui peuvent être dues à une atteinte, directe ou indirecte, de l'hypophyse.

C'est ce chapitre que nous nous proposons de développer maintenant en interrogeant la littérature suivant un ordre chronologique.

B - LOCALISATIONS VISCÉRALES ET ENDOCRINIENNES DE LA NEUROFIBROMATOSE

I - ÉTUDE CHRONOLOGIQUE

Une telle étude est nécessaire : elle permet de se rendre un compte exact de la complexité du problème d'une part, mais elle montre surtout, d'autre part, combien les manifestations et les localisations anatomo-cliniques viscérales sont fréquentes.

Nous suivrons les travaux de nombreux auteurs sur près d'un

siècle, en nous arrêtant plus volontiers à certains, qui méritent une mention particulière pour leur valeur et leur précision. Ceci expliquera la longueur accordée à ce chapitre.

En 1870, GENERSICH rapporte un curieux cas de neurome multiple. Il est bon de souligner que le terme de neurofibromatose cutanée n'existe pas encore ; il ne sera créé par VON RECKLINGHAUSEN que douze ans plus tard. Cependant, il ne fait aucun doute que l'observation dont nous parlons concerne cette neuro-ectodermose. L'auteur allemand fournit un protocole d'autopsie très complet ; outre les lésions cutanées et nerveuses constatées, il est mentionné la découverte de très intéressantes lésions viscérales :

Les reins sont moyennement augmentés de volume ; le rein droit renferme, près du hile, un nodule fibreux gros comme un grain de millet. Les capsules surrénales sont normales. A la surface des deux uretères, on voit quelques petites masses granuleuses de la taille d'une tête d'épingle ; au niveau de l'uretère droit, l'une de ces excroissances est nettement plus volumineuse. A la face externe de l'estomac, transparaissent à travers la séreuse, des nodules répartis dans la zone d'innervation du nerf pneumogastrique ; ils sont en plus grand nombre au niveau de la petite courbure gastrique, et gros comme des pois. Il n'en existe par contre aucun vers le fundus, le pylore ou la grande courbure. L'intestin est entièrement normal. Les poumons renferment des métastases.

Il est regrettable qu'aucune analyse histologique n'accompagne ce document primordial.

Quelques années plus tard, WEICHSELBAUM signale avoir découvert à l'autopsie d'un malade de 76 ans un ganglioneurome surrénalien en coïncidence, aussi, avec un neurome multiple. Il interprète cette tumeur comme la conséquence d'une reviviscence de vestiges embryonnaires.

Aussitôt après avoir édifié le concept anatomo-clinique de la neurofibromatose cutanée, F. VON RECKLINGHAUSEN décrit les multiples aspects sous lesquels se présente cette maladie : c'est l'occasion pour lui de rapporter une observation avec localisation à l'estomac et au jéjunum (tumeurs de la taille d'une cerise à celle d'une noix, de caractère sarcomateux).

Dès lors, les cas vont s'accumuler et gonfler le dossier des formes viscérales de cette phacomatose. Une malade de MODRZEJEWSKI présente à la fois un polype utérin, des fibromes sous-péritonéaux dans l'iléon et le côlon transverse, un myome du jéjunum. Pour KYRIELEIS (1885), le fait intéressant à souligner chez un de ses malades est la découverte de nodules sur la vessie et les voies

biliaires, constatation non encore signalée. WESTPHALEN publie coup sur coup deux observations dignes d'intérêt : le cas d'une femme de 35 ans, décédée d'une transformation sarcomateuse de sa neurofibromatose, avec des métastases pulmonaires, pleurales et spléniques ; celui d'une autre femme, âgée de 45 ans, présentant des nodules piriformes dans l'épaisseur de la paroi musculaire gastrique, un neurofibrome pleural et un nodule kystique dans le ligament large de l'ovaire droit.

En 1895, HANSEMAN est frappé par la présence de tumeurs fibromyxomateuses dans le mésentère, le plexus sacré et au niveau de l'intestin chez un patient atteint de maladie de Recklinghausen.

D'autres sièges de tumeurs viscérales au cours de la neurofibromatose sont décrits ensuite : localisation à l'épiploon et l'estomac, avec extension au pancréas et aux capsules surrénales, par CHAUFFARD ; macroglossie unilatérale, par BOBROW ; localisation à l'intestin par BRANCA, étudiant un malade de P. MARIE ; à l'amygdale avec le cas de FURET ; à la langue et au plancher de la bouche, pour TAILHEFER.

Des constatations similaires sont faites par BERGGGRÜN (1897), THIBIERGE (1898), P. MERKEN (1899), ASKANAZY (1899), P. MARIE et COUVELAIRE (1900), REVILLIOD (1900).

Une malade de PREBLE et HEKTOEN présente à la fois un gros nodule cardiaque de siège auriculo-ventriculaire gauche, de nombreux nodules dans le mésoduodénum et sur le trajet des nerfs viscéraux, le long de la muqueuse duodénale et jéjunale ; enfin de petites granulations jaunâtres à la surface des deux reins.

La première étude d'ensemble sur les formes classiques et inhabituelles de la maladie cutanée de Recklinghausen date de 1901. Elle est due à ADRIAN, qui fait une revue très complète de la littérature sur tous les aspects connus jusqu'alors de cette neuroectodermose. Outre les cas que nous avons signalés plus haut et que nous avons pu personnellement contrôler, cet auteur rappelle de nombreuses autres observations similaires particulièrement démonstratives :

— une tumeur volumineuse, rugueuse et cornée, de la muqueuse jugale et du palais (RIEHL, 1897) ;

— une constatation analogue rapportée par KRIEGE dans son premier cas (1887), et par PLUCKER ;

— une autre tumeur du palais (SPERANSKY, 1895, cas 10), de l'entrée du larynx (GERHARDT et RIESENFELD, 1876-78), du pharynx (KÖNIGSDORF, 1889).

Le tube digestif semble être un siège de prédilection pour ces malformations : l'estomac est touché fréquemment, si l'on se rapporte aux constatations de SANGALIS, WEGNER, KOHTZ ; les formations péritonéales — telles que le mésentère — sont atteintes également (SIEMENS, GERHARDT, RIESENFELD). On peut trouver de gros ganglions au niveau des plexus cœliaque, mésentériques supérieur et inférieur, dans le hile du foie. Le canal cystique, le cholédoque, le col de la vésicule sont touchés dans le cas de KYRIELEIS ; le foie lui-même est envahi, comme le relatent KÆNIGSDORF, puis DUMESNIL (1890). D'autres anomalies sont notées : hernies inguinales, par LAHMANN, FEINDEL et OPPENHEIM ; hernie pulmonaire grosse comme une orange à travers la fosse sus-claviculaire, par BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE (1900).

Enfin, dans son important mémoire, ADRIAN fournit un rapport détaillé sur 12 observations personnelles et originales, dont certaines comportent, au milieu d'un tableau de neurofibromatose diffuse, des localisations viscérales inédites :

Cas 2 : Chez une femme de 36 ans, l'autopsie montre des métastases sarcomateuses au niveau du diaphragme et des poumons, une absence congénitale d'un rein, un utérus bicorne.

Cas 6 : Concerne un homme de 31 ans présentant dans le mésentère et le mésocôlon des masses nodulaires de différentes tailles.

Cas 10 : Une tumeur mollesse, grosse comme une lentille, de siège médian, sur la voûte palatine.

Cas 11 : Chez une femme de 45 ans, il existe à la fois un sarcome rectal et une atrésie vaginale congénitale.

Cas 12 : On note des douleurs gastro-intestinales sans lésions anatomiques décelables.

Deux ans plus tard, ce même auteur apporte une nouvelle contribution au problème des formes viscérales de la neurofibromatose en publiant une autre observation avec autopsie :

On découvre en effet un neurofibrome gros comme un pois dans l'intestin grêle ; un neurofibrome présentant une dégénérescence sarcomateuse et kystique dans le duodénum (il s'agit d'une masse grosse comme une noix) ; enfin, une miliaire fibromateuse disséminée dans la paroi du tractus gastro-intestinal et dans le mésentère.

On continue, les années suivantes, à publier des dossiers aussi convaincants concernant de multiples localisations. Il est impossible de passer sous silence les cas rapportés par THURSFIELD : macroglossie neurofibromateuse ; HEATON : tumeurs nerveuses le long des ramifications viscérales thoraco-abdominales du pneumogastrique ; ABBOTT et SHATTOCK : hémihypertrophie linguale ; COCKE :

nombreuses tumeurs polypôides ayant une structure histologique de *molluscum fibrosum* ; HULST : fibrosarcome gastrique ; BENAKY : autre localisation linguale.

Devant cet afflux d'observations, la tendance des cliniciens est de procéder à un travail de classification. Pour la première fois, une thèse française essaie de faire le point de la question : SARAZANAS, en 1904, traite des formes cliniques de la fibromatose cutanée généralisée. Il s'attache particulièrement à décrire la fibromatose intestinale, et grâce aux nombreuses références bibliographiques sur lesquelles il s'appuie, il démontre que les muqueuses — au même titre que la peau — peuvent être envahies par les tumeurs fibromateuses. Ainsi, toute l'étendue du tube digestif est susceptible d'être atteinte au cours de la neurofibromatose : bouche, langue, amygdale, estomac, jéjunum, intestin, conduits biliaires, rectum.

L'idée des localisations viscérales multiples qu'on a la possibilité de rencontrer au cours de la maladie de Recklinghausen est désormais bien ancrée dans les esprits. On y pense systématiquement et on en donne des descriptions très détaillées. Par exemple, GUBERMANN, à propos d'une neurofibromatose télangiectasique de l'intestin grêle et du côlon chez un homme de 70 ans, dénombre environ « 250 masses grises ou noires, du pylore jusqu'au sphincter anal, en proéminence sur la muqueuse, de la taille d'un grain de pavot à celle d'un pois, occupant la sous-muqueuse jusqu'à la musculuse, et semblant développées aux dépens du plexus de Meissner ». DELFINO (1905), évoquant la localisation linguale du processus neuro-fibromateux, en signale une variété granuleuse extrêmement rare entraînant aussi une macroglossie. C'est un cas semblable que rapportent SPENCER et SBRATTOCK, puis COURMONT et CADE (1908), que nous citons :

A l'autopsie (d'une jeune femme de 28 ans ayant présenté une maladie cutanée de Recklinghausen et un syndrome cérébelleux), les viscères paraissent normaux. Par contre, le plancher de la bouche — particulièrement à gauche — est soulevé et saillant, donnant à la palpation une sensation analogue à celle de la grosse tuméfaction décelée au niveau du cou. La moitié gauche de la langue, surtout à sa face inférieure, est hypertrophiée, saillante, irrégulièrement plissée (néo-production muqueuse bien connue dans cette maladie). Histologiquement, il s'agit d'un fibrome dont le dispositif rappelle celui de certains névromes.

BOURCY et LAIGNEL-LAVASTINE, VEROCAY, attirent à nouveau l'attention sur la fréquente localisation gastrique. La malade de HARBITZ

(1909) présente une tumeur nodulaire dans le mésentère ; en outre, elle est porteuse d'un cancer ovarien gauche, avec envahissement de l'épiploon et métastases pleuro-pulmonaires.

SUZUKI découvre chez une de ses malades neurofibromateuses une tumeur chromaffine dans chaque surrénale : c'est la première fois qu'un fait de ce genre est signalé.

Une très belle observation anatomo-clinique illustre l'excellente thèse suisse de HOFFMANN : le malade dont parle l'auteur est porteur d'une neurofibromatose cutanée et meurt dans un tableau d'insuffisance rénale.

L'autopsie rend compte de l'extension considérable des lésions cutanées et nerveuses rencontrées, ces dernières affectant les nerfs périphériques, les pneumogastriques, les phréniques, les splanchniques et les filets nerveux de la paroi intestinale. Sous la séreuse gastrique, on devine plusieurs noyaux proéminents, assez durs, du volume d'une tête d'épingle ; ils correspondent à des fibromyomes, qui se transforment en adénofibromyomes au niveau du pylore. Dans l'intestin grêle, il existe un petit polype, mais surtout de petites tumeurs de la taille d'une lentille, réparties sur la muqueuse. La capsule surrénale gauche renferme une tumeur mesurant 5 cm $\times$ 4,5 cm $\times$ 1 cm ; histologiquement, il s'agit d'un tissu conjonctif renfermant des cellules de la lignée chromaffine, aux caractères néoplasiques évidents. Enfin, on note, derrière le rein gauche, une masse grosse comme une pomme, de consistance compacte, de nature fibrosarcomateuse.

Dans sa thèse, qui date également de 1910, A. JULLIEN fait une large part aux troubles viscéraux qui peuvent accompagner la neurofibromatose généralisée ; il en étudie surtout l'aspect clinique, en distinguant des troubles digestifs, hépatiques, pulmonaires et cardiaques, urinaires, enfin des troubles d'insuffisance surrénale. Le siège des lésions responsables de ces signes pathologiques est connu, pour avoir été signalé par les différents auteurs que nous avons cités jusqu'à présent. JULLIEN illustre ses propres théories en apportant une observation très démonstrative :

Elle concerne un homme de 70 ans, dont le contrôle anatomique post mortem permet d'aboutir à des constatations intéressantes. En effet, on découvre un foie congestionné, une rate volumineuse mais non tumorale. Le pancréas et l'estomac ne présentent aucune particularité. Par contre, sur la face péritonéale de l'intestin grêle, en de nombreux points, on trouve de petites saillies, de volume variant d'une petite lentille à une noisette, sous-péritonéales, bleutées. Il s'agit de petits nodules, nettement intra-pariétaux, parfaitement recouverts par la muqueuse. Ils proéminent tous du côté du péritoine et ne font qu'une saillie insignifiante du côté de la muqueuse. Histologiquement, ils se présentent comme des fibromyomes.

Ce sont des lésions identiques qui caractérisent les cas rapportés ensuite par VIGNOLO-LUTATI, ISRAEL, TOUCHE, DEVIC et BUSSY, ORZECZOWSKI et NOWICKI, MATHIES.

La macroglossie neurofibromateuse congénitale est de nouveau signalée par HAYASHI dont le malade manque cependant de lésions cutanées suffisantes pour affirmer une maladie de Recklinghausen.

Nous relevons ensuite, pour la première fois dans la littérature, une localisation bronchique : ASKANAZY (1913) signale chez un de ses patients la découverte nécropsique dans la paroi d'une bronche d'une masse grosse comme une cerise ; elle correspond typiquement à un neurofibrome ; il existe en outre une tumeur polykystique rétro-péritonéale, de nature lymphangiomateuse.

KAWASHIMA donne une excellente revue critique des tumeurs surrénaliennes accompagnant certaines affections nerveuses : plus spécialement, au cours de la maladie de Recklinghausen, il rappelle les cas publiés antérieurement par MARCHAND, MANASSE, BERDEZ et SUZUKI, qui concluaient tous quatre à l'origine sympathique de ces tumeurs. L'auteur présente une observation personnelle concernant une femme de 33 ans, décédée de fièvre puerpérale. A l'autopsie, on reconnaît, d'une part des stigmates cutanés de neurofibromatose généralisée, d'autre part une tumeur surrénale gauche, grosse comme un abricot, de structure chromaffine. ASKANAZY en fait un signe de la maladie, et non une complication.

S'appuyant sur ces données, SAALMANN présente à son tour un cas des plus curieux : une de ses patientes, atteinte de maladie de Recklinghausen, meurt d'une tumeur hépatique ; l'examen anatomopathologique conclut à un hypernéphrome ! C'est encore une localisation surrénale qui prime dans l'observation de HERXHEIMER ; le jéjunum est également envahi. En collaboration avec ROTH, HERXHEIMER reprend le problème des atteintes viscérales au cours de la neurofibromatose. Deux de ses observations valent d'être retenues :

1) *Homme de 38 ans*, maladie cutanée de Recklinghausen. A l'autopsie, il existe une compression trachéale par une masse cervicale gauche énorme ; de nombreuses masses tumorales parsèment le mésentère ; dans le petit bassin, des deux côtés de la vessie et s'étendant jusqu'au rectum, on voit de nombreuses tumeurs, quelquefois du volume d'une noix, au contact de la prostate. Une dégénérescence sarcomateuse a entraîné par surcroît des métastases pulmonaires bilatérales.

2) *Homme de 55 ans*, maladie cutanée de Recklinghausen. A l'autopsie, dégénérescence sarcomateuse des lésions neurofibromateuses, avec petite masse néoplasique du plexus lombaire gauche, multiples tumeurs nodulaires sous-séreuses dans le jéjunum, enfin foyer tumoral au sein de la portion médullaire de la capsule surrénale droite.

La littérature classique américaine s'imprègne de ces idées ; on trouve par exemple dans le livre de J. EWING consacré aux maladies néoplasiques (1919), un chapitre réservé aux localisations viscérales de la neurofibromatose. On y peut lire que des tumeurs sont découvertes dans le jéjunum, l'iléon, le côlon, la vessie, le vagin. L'auteur mentionne même des cas plus rares d'atteinte intrapleurale ou surrénalienne.

C'est encore une très curieuse et très intéressante observation que livre à notre réflexion la thèse de MARTIN :

Un malade de 39 ans, mort après un épisode de coma, est trouvé, à l'autopsie, porteur d'une neurofibromatose centrale multiple, sans manifestations périphériques cependant. Il existe aussi dans le thorax et l'abdomen des lésions singulières : les bronches sont épaissies ; dans la paroi de l'une d'elles, on trouve un nodule circonscrit, semblable à une tumeur (neurofibrome). Les reins sont farcis de petits kystes. Derrière la vessie, on décèle une formation polykystique, de la grosseur d'une tête d'enfant, aplatie d'avant en arrière, et qui se prolonge jusque derrière le rectum. Ce kyste se déchire à l'énucléation ; il laisse s'écouler un contenu en partie séreux, en partie sanguinolent. Il s'agit d'un kyste multiloculaire à parois internes pigmentées, déplaçant le rectum vers la gauche. Il correspond à un tératome présacré.

Après la thèse d'ALLALOUF, dont une observation (cas n° 2) rappelle la rareté des localisations neurofibromateuses au niveau de la cavité buccale, on assiste à toute une série de publications qui mettent à nouveau l'accent sur la fréquence des atteintes du tube digestif : OBERNDORFER, SCHULTZ et SCHMINCKE présentent des cas d'hypertrophie appendiculaire par ganglioneuromatose ; SCHUSTER signale le premier cas mondial de neurofibrome hépatique. Ces différentes formes viscérales peuvent se compliquer :

— de dégénérescence sarcomateuse avec métastases pulmonaire et pleurale, hépatique et surrénalienne, pour HÆKSTRA ;

— de perforation appendiculaire pour MADLENER, sur ganglioneuromatose également ;

— de perforation intestinale par envahissement de l'intestin grêle et du mésentère pour BALTISBERGER.

Nous restons dans le vif du sujet avec la thèse de SERRE : « Contribution à l'étude des localisations viscérales de la maladie de Recklinghausen ». L'auteur s'intéresse plus spécialement aux tumeurs pleuro-pulmonaires, dont la rareté est à souligner. Il cite un cas très douteux de M. WHYTE, dont le malade, décédé d'une tumeur pulmonaire gauche, n'a pas été autopsié. Par contre, le compte rendu de la vérification anatomique faite pour le malade n° 1 de SERRE est très suggestif :

Epanchement pleural gauche enkysté, de 300 cc, avec plèvre rouge foncé, hérissée de petites tumeurs saillantes, blanchâtres, de consistance fibreuse, criant sous le couteau. Grosse tumeur fibroïde du sommet gauche, constituée d'un tissu ligneux, blanchâtre, semblable à celui d'un fibrome utérin. Le poumon droit est transformé entièrement en un bloc fibreux de consistance ligneuse.

Histologie : fibromyxome.

C'est sans unité de vue qu'à partir de 1923 il est fait mention de certaines localisations plus spéciales à la neurofibromatose, localisations d'ailleurs connues : langue (EGAS MONIZ), vessie (STEDEN, HEUSCH), végétations polypoïdes du rectum (WINESTINE), ovaires (TUCKER), ligament gastro-colique (SHOULDICE), médullo-surrénale (HEUSCH), glosso-pharyngien (MEEKER), sous-muqueuse du tractus digestif (LEROUX et LHERMITTE ; GOLM et CHRISTELLER), rein (VAN DER HOEVE ; ACHARD), testicule (LLAMBIAS), cœur (CLARK et WAKEFIELD), péritoine (CARRINGTON et BULLITT), appendice (HEINE). Pour mettre en ordre toute cette masse de documents qui s'accumulent chaque jour, BANERJEE et CHRISTELLER, proposent une classification des cas de neurofibromatose intestinale, suivant la prédominance ou non des signes cutanés, et suivant l'évolution « in situ » ou la transformation néoplasique. Ils fournissent leur propre contribution en rapportant deux observations de localisation digestive de la maladie de Recklinghausen. D'autres cas semblables suivent, publiés par HARTMANN, H. HARTMANN, HOEY, BORREMANS.

Les lésions rhino-laryngologiques sont périodiquement signalées : à côté des précisions fournies à ce sujet par URBACH et WIEDMANN, par COLLEDGE, il faut surtout retenir l'observation de JORGE et BRACHETTO-BRIAN :

Elle concerne une petite fille de 8 ans qui présente, depuis l'âge de 4 ans, des tumeurs petites, dures et indolores, mais augmentant régulièrement de volume, situées sur les bords de la langue. A l'examen, à la partie postérieure de chacune des commissures labiales, on constate la présence d'une tumeur conique. La langue, hypertrophiée, présente une forme quadrangulaire dont le contour est irrégulier par suite d'une série de tumeurs qui lui donnent un aspect festonné. Ces petits nodules, dont la grosseur oscille entre une tête d'épingle et un grain de riz, sont très résistants, indolores.

Histologiquement, il s'agit de névromes multiples de la muqueuse de la bouche et de la langue ; ce sont des névromes vrais (VIRCHOW) dans lesquels on trouve un blastome formé aux dépens de tous les éléments du nerf périphérique (tissu conjonctif, gaine de Schwann, myéline et fibres nerveuses).

L'auteur rappelle des cas de macroglossie neurofibromateuse signalés par THOMSON et HAYASHI. C'est un lymphangiome de la lan-

gue, associé à des malformations diverses, qui caractérise le cas d'un enfant de 5 ans atteint de neurofibromatose familiale, étudié par APERT et M^{lle} ABRICOSSOFF.

Les lésions de l'appareil urinaire (rein, vessie) font l'objet des travaux de HEIDLER, BONA, STRUWE et STEUER, alors que VON GRETENER (thèse Zürich, 1929), RUSSUM et BARRY s'intéressent au paragangliome surrénal. A l'autopsie de la malade de SCHILLING et PERGER, on découvre de multiples petites masses neuromateuses dans la paroi gastrique, région de la grosse tubérosité ; en outre, il existe un énorme neurinome nécrotique du lobe inférieur du poumon gauche avec envahissement par contiguïté du péricarde et du myocarde ventriculaire gauche, et de multiples petits kystes du foie. Mésentère, iléon, pylore et surrénale sont le siège de tumeurs, dans l'observation rapportée par PENFIELD et YOUNG.

Le type des lésions ovariennes constatées dans le cas inédit de SMITH mérite d'être commenté : chez une femme de 50 ans, ménopausée, atteinte d'une maladie de Recklinghausen typique, on sent à travers la paroi abdominale une masse kystique mobile, séparée d'un utérus petit et sénile porteur de deux petits myomes. Sur l'existence d'une dyspnée, on pense à un néoplasme ovarien avec métastases pulmonaires. Une laparotomie est décidée : on constate l'existence d'une grosse tumeur ovarienne droite, considérée macroscopiquement comme un adénocarcinome papillaire. A la coupe, la pièce apparaît formée de petits kystes séparés par des zones de tissu dur et jaune.

Histologiquement, il s'agit d'un neurofibrome ou d'un sarcome neurogénique peu évolué, plutôt que d'un fibrome ovarien habituel.

C'est un cas très inattendu de neurofibromatose du tube digestif qui est communiqué par CONOS et ARCHELAOS : ces auteurs diagnostiquent un ulcère de la portion pylorique de la petite courbure et de la première portion du duodénum, avec rétrécissement de l'orifice pylorique, chez une femme de 37 ans présentant, par ailleurs, une maladie cutanée de Recklinghausen. A l'intervention pour gastrectomie, on constate que le péritoine recouvrant l'estomac et l'intestin est parsemé de formations papuleuses miliaires. A côté des deux ulcères, il existe quelques excroissances papillomateuses. Sur le foie apparaissent des nodules blanchâtres gros comme une lentille ; l'histologie permet de conclure à un cavernome.

En 1932, BOUCHER en France, WINTER en Allemagne, font des mises au point sur les multiples aspects cliniques caractérisant les localisations viscérales de la neurofibromatose. L'historique complet des formes avec envahissement vésical, est très bien présenté par KASS,

Il rapporte d'ailleurs un cas personnel peu commun puisque intéressant un enfant.

Apparemment, jusqu'alors, la neurofibromatose de la vessie chez l'enfant n'était pas connue. Or, l'observation de cet auteur concerne un garçon de 7 ans qui avait présenté une hématurie : on découvre à l'examen les stigmates cutanés d'une maladie de Recklinghausen, et une masse sus-pubienne de 6 à 8 cm de diamètre, décelée également par le toucher rectal, donnant l'impression d'une grosse vessie. La cystographie montre une vessie déformée à gauche, avec possibilité de diverticule. Les urines renferment des traces d'albumine. On pratique une cystoscopie : on voit une plage ulcérée sur la gauche. L'enfant vient à décéder et son autopsie confirme l'existence de tumeurs vésicales nombreuses, à développement extrinsèque ; elles sont circonscrites ou diffuses suivant les endroits ; elles correspondent microscopiquement à des neurofibromes.

Si nous signalons qu'une hémorragie intestinale est le signe révélateur d'une tumeur neurofibromateuse grosse comme un œuf de poule au niveau du jéjunum, dans un cas rapporté par SCHNEIDER ; si nous tenons compte d'une localisation appendiculaire révélée par une perforation en péritoine libre, d'après STEDEN ; si nous parlons de l'observation de HANKEY (tumeur de la taille d'une noix, sessile, flasque, du palais osseux), nous aurons tout dit jusqu'à la consécration du terme de « phacomatose » réservé justement aux principales blastomatoses que sont les maladies de Bourneville, Recklinghausen et von Hippel-Lindau. Cette proposition de dénomination faite par VAN DER HOEVE rencontre un plein succès. L'auteur a le mérite en même temps de dresser un tableau des différentes lésions et malformations viscérales accompagnant ces processus morbides.

Ceci est l'occasion, pour nombre d'auteurs, de faire part de leurs cas personnels comportant différentes localisations viscérales : macroglossie pour MULLER ; tumeur pharyngée pour DAVIS ; appendice géant, dans l'observation de SCHERER ; ulcère avec extension au mésentère et à l'appendice, et tumeurs pancréatiques, hépatique, rénale, dans deux cas cités par ce même auteur en 1934 ; ulcère gastrique, aussi, pour PRIMANGELI ; neurofibrome urétéral, selon RAVICH ; tumeur abdominale grosse comme une tête d'enfant (thèse de COHEN, Lausanne, 1935).

La forme intrathoracique de la maladie de Recklinghausen retient l'attention de DUBOIS qui se réfère à une observation de KIENBOCK et RESLER. C'est un tableau analogue qui est décrit dans un article de VOSS : un jeune patient de 21 ans, opéré pour une tumeur intrathoracique, meurt dans les suites opératoires. L'autopsie montre, à côté d'une maladie cutanée de Recklinghausen, de petits nodules

	BOURNEVILLE	VON HIPPEL-LINDAU	RECKLINGHAUSEN
<i>Système nerveux</i>	Cerveau : tuméfaction de l'écorce, tumeur des ventricules, taches hétérotypiques dans la substance blanche, kystes.	Cervelet, moelle, bulbe : tumeurs angioplastiques, kystes, prolifération gliale. Rarement aussi le cerveau.	Nerfs craniens : tumeurs Nerfs rachidiens : id. Nerfs sympathiques : id. Ganglioneuromes. Neurofibromes. Cerveau : taches hétérotypiques.
<i>Yeux</i>	Papille et rétine : kystes et tumeurs, neurofibromes, neurocytomes.	Rétine : angiomes, gliosis, kystes, dégénération.	Papille : exophtalmos pulsatile, dégénération et prolifération gliale. Rétine : kystes, tumeurs (neurofibromes et cytotomes) avec parties angiomateuses. dégénération. Nerf optique : tumeurs, atrophie.
<i>Autres organes</i>	Tumeurs thoraciques. Tumeurs abdominales. Os : défauts du crâne, affections et déviations du rachis, kystes et tumeurs. Glandes endocrines : naevi et tumeurs.	Reins (kystes, hypernéphromes). Pancréas (kystes, tuméfactions). Ovaires (kystadénomes). Tumeurs surrénales. Angiomes cutanés.	Rhabdomyomes cardiaques. Reins : kystes, tumeurs (hypernéphromes, léiomyomes, angiomes, fibromes, lipomes). Intestin : lipome. Urètre : fibrome, léiomyome. Adénomes mammaires et thyroïdiens. Naevi cutanés : tumeurs cutanées (angiomes, adénomes, fibromes, lipomes).
<i>Malformations congénitales</i>	Spina bifida. Ectopie testiculaire. Rein en fer à cheval	Anastomose artério-veineuse.	Spina bifida. Syndactylie

TABEAU SYNOPTIQUE DE VAN DER HOEVE

dans le mésentère et le méso-sigmoïde; il existe, en plus, une énorme tumeur pulmonaire sarcomateuse, d'origine nerveuse, localisée dans le lobe supérieur droit.

L'excellente thèse de ZIMMER (1936) donne une des premières listes les plus complètes sur les viscères touchés par la neurofibromatose. Bornons-nous à citer en propres termes : « Les observations aujourd'hui nombreuses, accompagnées d'autopsie, ont permis de retrouver les nodules dans les organes les plus divers : poumons, plèvres, cœur, diaphragme, estomac, duodénum, jéjunum et iléon, côlon transverse, pancréas, intestin, bassin, utérus, col vésical, vessie, cordon spermatique, vésicules séminales, muqueuse uréthrale, gencives, voile du palais, amygdales, langue, voûte palatine, larynx, rétropharynx ». Des illustrations cliniques en sont données par SCHRÖDER (masse neurofibromateuse sous-linguale); DURRIEU DE MADRON (épithélioma cylindrique pseudo-glandulaire du rectum); CARRIÈRE, HURIEZ, GERVOIS (rétrécissement mitral congénital); ROSENTHAL et WILLIS (tumeur chromaffine de la médullo-surrénale). Le malade de McDONNELL présente tout à la fois une infiltration neurofibromateuse de la vessie, de la prostate, des vésicules séminales, de l'urèthre prostatique et du pénis, et un nodule jéjunal.

Nous n'aurons garde d'oublier l'observation de WOLFF :

Atteinte de maladie cutanée de Recklinghausen, une femme de 36 ans est opérée pour une tumeur abdominale de la taille d'une tête d'adulte.

Laparotomie exploratrice : découverte d'une volumineuse masse liquidienne : ponction évacuatrice d'un litre et demi. Il s'agit d'une tumeur polykystique d'allure néoplasique, développée au niveau du mésentère; elle voisine avec deux autres petites masses ne dépassant pas le volume d'un haricot.

La structure histologique correspond, en fait, à celle d'un tissu neurinomateux, issu de l'intestin. On peut signaler avec beaucoup d'intérêt que la mère de cette malade, présentant aussi une neurofibromatose cutanée typique, a dû subir trois interventions chirurgicales pour sténose du pylore et polypes de l'intestin.

Après JENTZER et FATZER, qui publient un cas de tumeur mésentérique accompagnée d'ascite, d'autres auteurs décrivent quelques types rares de complications viscérales : invagination intestinale sur un segment de côlon transverse neurofibromateux (RIVAS DIEZ), cancer rectal diagnostiqué par rectoscopie (BAUMEL, MAS, BALMES), métastases sarcomateuses intrapulmonaires (SHARPE et YOUNG).

A l'instigation de ses maîtres lillois, DUPRET reprend dans sa thèse le problème des multiples aspects de la gliofibromatose de

Recklinghausen, dont JEANNENEY-PETGES-SOUBIRAN, BRENNER-KONZETT-NAGL, MAKSIM-HENTHORNE-ALLEBACH fournissent des exemples probants.

Dans leurs « Etudes sur les phacomatoses », DELMAS-MARSALET, LAFON et FAURE ont l'occasion de citer une observation privilégiée, puisque groupant diverses localisations : cutanées, pulmonaires, cardiaque, rénale, avec transformation néoplasique. JONES et HART, à leur tour, insistent sur la fréquence de la découverte de telles lésions secondairement malignes.

« Il a été dit que la neurofibromatose multiple est une maladie aux manifestations protéiformes », a déclaré TUCKER. On ne saurait mieux illustrer cette vérité qu'en rapportant l'observation suivante de MURDOCH et SIPMAN :

Un jeune homme de 17 ans présente depuis deux ans une maladie de Recklinghausen, confirmée par biopsie cutanée.

Depuis six mois sont apparues des hémorragies rectales avec présence de mucus dans les selles. Une rectoscopie a montré une rectite ulcéreuse. La persistance du syndrome hémorragique entraîne la décision d'une colostomie, mais le malade meurt dans les suites opératoires.

A l'autopsie, on trouve une péritonite, une hydronéphrose bilatérale, une ectopie testiculaire, une tumeur pelvienne de nature angiomateuse, enfin une tumeur hémangiomateuse de la vessie et du rectum.

A partir de 1940, la littérature médicale mondiale continue de s'enrichir grâce à l'apport de nouvelles observations d'atteintes viscérales. Une jeune femme de 29 ans, atteinte de maladie cutanée de Recklinghausen, est suivie par LOURIA, LEDERER et HERZ ; elle présente un épanchement pleural bilatéral et une image ronde intraparenchymateuse droite, nettement sous-claviculaire.

Par thoracotomie exploratrice, on évacue une pleurésie séro-hématique droite, puis on procède à l'exérèse d'une tumeur sphérique de 10 cm de diamètre dans le lobe supérieur droit ; il s'agit manifestement d'un sarcome. Les suites sont mauvaises, la patiente meurt. Une vérification anatomique soigneuse permet de découvrir, en outre, un adénome du foie, des kystes du rein gauche, un léiomyome de l'utérus et du ligament large. Dans la thèse de CARONI, on trouve un compte rendu autopsique comportant également de multiples localisations viscérales : neurofibromatose de la peau et des ganglions sympathiques abdominaux, lymphosarcome ulcéré du cæcum avec envahissement de l'appendice, du péritoine, des mésos, du mésentère, du grand épiploon, enfin métastases ganglionnaires, hépatiques, surrénales, rénales, épocardiques. Presque en même temps

sont publiées trois observations de localisation vésicale : par CHALKLEY et BRUCE (enfant de 9 ans, porteur en outre d'un rein et d'un uretère doubles à gauche), et par MINTZ et NAGAHARA. Quant aux lésions du tube digestif, elles continuent à faire l'objet de fréquentes publications : d'EERLAND (appendice géant avec mucocèle), de CHALKLEY et BRUCE, à nouveau (côlon, grêle, mésentère), de LERICHE (sténose du pylore, lésions du duodénum, du jéjunum, du grêle), de GRILL et KUZMA (melæna, tumeur fibromateuse de l'iléon), d'INGLESIAS-BETANCOURT et MARINELLO VIDAURETTA (dégénérescence cancéreuse d'une neurofibromatose intestinale), de COLLINS (localisation au grêle), d'HAMILTON-KENNEDY-HERAULT (tumeur jéjunale perforée, du type sarcome neurogène).

KNAB, à propos d'un cas, souligne l'extrême rareté de l'atteinte prostatique au cours de la maladie de Recklinghausen : son malade doit subir à 23 ans une opération de Freyer pour volumineuse tumeur prostatique décelée au toucher rectal ; l'histologie montre un simple neurofibrome. BILLOW présente également une observation exceptionnelle dans laquelle on trouve en même temps une neurofibromatose cutanée, un fibrome utérin, une hypertrophie de la glande thyroïde, une hépato-splénomégalie et un adénome bronchique.

L'atteinte pulmonaire, bénigne ou maligne, primitive ou secondaire, tient le premier rôle avec les cas rapportés par BUCAILLE, BÖHRINGER, BARTLETT et ADAMS. Dans la thèse de REUBI (Genève, 1944), des lésions neurofibromateuses ou adénomateuses, parfois dégénérées, sont trouvées au niveau du mésentère, des reins, des surrénales, des ovaires, de la thyroïde, de l'estomac, de l'intestin grêle.

Envisageant le problème des aspects chirurgicaux de la neurofibromatose de Recklinghausen, MONDOR et LÉGER (1946) sont amenés à rappeler le tableau clinique de certaines localisations : arbre aérien, tractus digestif, espaces rétro-péritonéaux, pelvis, appareil urinaire. Ils le font avec un grand luxe de détails et un constant souci de l'exactitude. Sur un plan à peu près semblable, MONOD et BUCAILLE lancent un avertissement : ne pas opérer les tumeurs endothoraciques de la gliofibromatose sous peine de transformation maligne dans une proportion de 50 % des cas !

On en revient au tube digestif avec les observations que nous présentent successivement MIMPRISS, neurofibrome gastrique opéré ; GILLESPIE, sténose pylorique partielle due à un neuro-épithéliome et traitée par gastrectomie ; LINDENMEYER, tumeur neurinomateuse du grêle, de la taille d'une orange, avec exérèse. Dans un article de

fond sur la neurofibromatose multiple de l'intestin, L. NEGRI (1949) dresse la liste impressionnante de tous les cas publiés, connus de lui ; ils atteignent la cinquantaine.

Il est aussi intéressant de considérer les trois observations suivantes que FEYRTER livre à nos méditations :

Cas 1 : Femme de 46 ans, maladie cutanée de Recklinghausen. L'autopsie rend compte d'un grand nombre de lésions viscérales : trois petits neuromes fusiformes et un myome dans le fundus gastrique ; quatre petits neuromes multiformes du jéjuno-iléon ; un lipome sous-muqueux gros comme un pois au niveau de la valvule de Bauhin, et un second, gros comme une lentille, sur le côlon ascendant ; enfin une excroissance du volume d'une noix, un peu aplatie du côté interne, siégeant sur le côlon transverse.

Cas 2 : Femme de 49 ans, maladie cutanée de Recklinghausen. A l'autopsie, on constate des lésions cérébrales typiques de sclérose tubéreuse. Il existe aussi un myofibrome utérin, une fibrose et des fibromes ovariens, une endocardite avec polypes. Au niveau de l'estomac, le fundus présente une vingtaine de petits neuromes fusiformes ; il y en a cinq dans le duodénum, vingt-six dans le jéjuno-iléon, cinq dans l'iléon. La valvule de Bauhin en comporte deux, plus un polype.

Cas 3 : Homme de 47 ans, maladie cutanée de Recklinghausen. A l'autopsie, le fundus présente deux petits neuromes fusiformes ; on en trouve cinq au niveau du pylore, deux petits dans le duodénum, un autre gros comme une mandarine dans le jéjunum. Dans l'iléon, il existe un polype neurofibromateux en doigt de gant : c'est un polype semblable qui s'implante dans le côlon transverse, à côté de trois excroissances aplaties, de la taille d'une noisette. Enfin, il y a une tumeur grosse comme une châtaigne dans la paroi du rectum.

Presque en même temps, LICHTENSTEIN, puis MANDEVILLE et SAHYOUN découvrent un phéochromocytome surrénalien chez des malades atteints de neurofibromatose. En tenant compte des cas antérieurement publiés, ces auteurs pensent qu'une telle association ne peut s'expliquer par une simple coïncidence.

MONOD, PAILLAS, PESLE et LABÈGUERIE citent un nouveau cas de transformation maligne d'une neurofibromatose thoracique à la suite d'une intervention motivée par une tuberculose pulmonaire. De leur côté, P. RAVAUT et PONT publient une très belle observation de neurinomes intraparenchymateux ; c'est du moins l'impression que leur donne la radiographie :

« Images arrondies, pleines et homogènes, de la grosseur d'une bille, disséminées sur tous les plans de coupe tomographique, avec prédominance sur le plan à 5 cm dans la région sous-costale. Il n'existe aucune masse dans les gouttières vertébrales, aucune image de ganglion hilare.

Ces nodules sont parfaitement homogènes, et aucun d'eux ne présente la moindre géode, le parenchyme est absolument intact à leur contact même. La répartition tomographique ne paraît pas calquée sur les territoires bronchiques. »

Il manque cependant un examen histologique pour affirmer la nature neurofibromateuse de ces lésions pulmonaires.

PITTS attire à nouveau l'attention sur l'appareil urinaire : son malade, un enfant de 7 ans, lui est conduit pour incontinence urinaire ; il présente en fait une tumeur intravésicale dont la nature gliofibromateuse s'affirme sur une biopsie. BESSERER publie un cas d'extraordinaire névrome plexiforme du petit bassin chez une femme. De même, dans l'observation d'OBIDITSCH-MAYER, les lésions débordent la vessie pour s'étendre à l'urèthre, au clitoris, aux lèvres, au vagin, à l'utérus et peut-être au rectum.

Après diverses publications mentionnant une localisation linguale (AGNEESSENS), laryngée (HOLINGER et COHEN) (DEVINE et NEW, HELG), des auteurs tels que DAVIS, HULL et VARDELL arrivent au diagnostic de phéochromocytome en étudiant l'origine d'un syndrome d'hypertension paroxystique chez un malade atteint de manifestations cutanées de neurofibromatose.

A propos d'une malade de 55 ans, présentant une gliofibromatose typique de Recklinghausen, des auteurs nancéiens (ABEL, HEULLY et ARNOULD d'une part, HEULLY, SIMONIN, SADOUL et RAUBER d'autre part) discutent de l'association morbide avec le cancer bronchique.

Une sténose pylorique par énorme tumeur neurofibromateuse caractérise les cas publiés par BLUMENTHAL et BÖCK. Dans une autre observation, l'iléon apparaît littéralement farci de tumeurs solides, de la grosseur d'une tête d'épingle à une petite tomate, ce qui oblige l'auteur, SHAW, à pratiquer une résection de 120 cm de grêle. KEMPTON et LATTO, au sujet d'un nouveau cas de macroglossie, nous apprennent que Robert SMITH est probablement le premier à avoir décelé l'association neurofibrome de la langue et lésions cutanées multiples similaires.

C'est parfois une complication hémorragique brutale et grave qui révèle l'existence d'une neurofibromatose étendue de l'intestin, et le diagnostic peut être difficile à porter si les signes cutanés d'accompagnement sont discrets ; une illustration nous en est donnée par KLEITSCH et GUTCH.

En 1951, dans un travail dont on ne saurait trop souligner l'importance, BORBERG fait une étude critique de la sclérose tubéreuse de

Bourneville et de la neurofibromatose de Recklinghausen. En ce qui concerne plus spécialement cette dernière, il reprend l'ensemble des signes qui permettent d'affirmer une atteinte viscérale ou endocrinienne ; il donne des détails sur quelques observations intéressantes.

Plusieurs auteurs, tour à tour, insistent sur la fréquence du phéochromocytome au cours de la gliofibromatose : CAHILL et MONTEITH, KOONCE, POLLOCK et GLASSY, GLUSHIEN, MANSUY et LITTMAN en témoignent. La localisation pulmonaire est remarquée par TRUEMAN-RUBIN, puis par DIVELEY et DANIEL, mais ces cas restent rares.

C'est un bel exemple de neurofibromatose vésicale que nous expose KUHLE : sa patiente, une femme de 29 ans, présente les stigmates cutanés d'une maladie de Recklinghausen, d'ailleurs familiale et héréditaire. Elle consulte à l'occasion de douleurs gastriques récidivantes, de lombalgies droites, de dysurie ; il existe un éléphantiasis des lèvres. On évoque le diagnostic de tumeur ovarienne et on intervient par laparotomie sous-ombilicale : on constate l'existence d'une tumeur vésicale diffuse, élastique, de la taille d'une tête d'enfant.

Exitus dans les suites opératoires.

A l'autopsie, la paroi de la vessie est hypertrophiée, elle mesure 2 cm ; il existe aussi une hypertrophie de la muqueuse rectale, une petite tumeur du pôle supérieur de la glande surrénale gauche, un ulcère gastrique et un ulcère duodénal perforé dans le pancréas.

Le frère cadet de cette malade est traité pour un syndrome ulcéreux.

Deux observations de neurofibromatose utérine sont décrites par PIRINGER-KUCHINKA et TURNHEIM, cependant que SAÏTA, RAPPAPORT, AYRES-DELANEY-BACKER constatent de nouveaux cas de macroglossie. La localisation au niveau du tractus digestif constitue la particularité des rapports établis par BÖEMKE (mésocôlon), PRESTON, WALSH et CLARKE (mésentère), WEISE (dilatation aiguë de l'estomac), ZBINDEN (tumeur jéjunale avec extension à l'appendice et neurofibrosarcomatose du péritoine), CONTZEN (mésocôlon), HECTOR (ulcère gastrique avec prolifération gliale), MORENA et MORALES PLEGUEZUELO (tumeur mésogastrique), MILLER (neurofibrome de l'appendice et de la thyroïde), VACHON-BRET-LEHMANN (deux cas de schwannome gastrique).

Une atteinte cardiaque spécifiquement neurofibromateuse ne semble pas encore avoir été décrite chez l'homme avant que PUNG et HIRSCH n'en fassent mention :

Leur malade, une petite fille de 4 ans, de race noire, doit subir une trachéotomie d'urgence pour syndrome asphyxique.

En l'examinant, on lui découvre un cœur énorme et une atélec-tasie du poumon gauche. A l'E. C. G., rythme sinusal, systoles ventri-

culaires prématures, périodes de paroxysmes ventriculaires tachycardiques, inversion de l'onde T de V2 à V4, déviation axiale droite ; l'intervalle PR est de 16/100 seconde, QS : 7/100 seconde. La gravité du tableau clinique explique aisément l'issue fatale.

— A l'autopsie, on met en évidence un épanchement pleural gauche, un ganglioneurome surrénalien et un énorme anneau de tissu fibreux dense, au niveau du cœur.

Dans le même ordre d'idées, BICKEL et GOLDSCHLAG publient une intéressante observation concernant un sujet de 44 ans, porteur à la fois d'une maladie cutanée de Recklinghausen et de manifestations dysraphiques ; outre une déficience des glandes génitales et du cortex surrénalien, ce malade présente des lésions électrocardiographiques caractéristiques du syndrome de Wolff-Parkinson-White. Les auteurs pensent que ce dernier s'explique par une anomalie congénitale (faisceau musculaire aberrant, selon la théorie avancée par PICK et KATZ) (1).

Les localisations thoraciques de la neurofibromatose font l'objet de rapports de la part de REBOUL, BESSIÈRE, LÉGER, M^{me} CHABOT, DELORME et FAU : observation n° 7, avec épanchement pleural et masses polycycliques vraisemblablement intrapleurales. EVEN et SORS publient un cas de tumeur schwannique maligne médiastino-pulmonaire. A leur tour, ELLMAN et PRICE découvrent une tumeur comprimant le pédicule bronchique gauche. Ce problème est repris en détail dans la thèse de LEBRUN (Paris, 1954) ; un nouvel exemple nous en est fourni par TESSERAUX et ZACHMANN, à propos d'une énorme masse nodulaire fibromateuse du poumon, dégénérée et métastasée au foie.

L'atteinte des muqueuses digestives supérieures revient à l'ordre du jour avec ARRIGHI (pointe de la langue) et BADEN-PIERCE-JACKSON (macroglossie, tumeurs gingivales), qui dressent un tableau synoptique comportant 31 observations de neurofibromatose cutanée avec localisation linguale.

L'histologie répond : neurinome, pour une masse œsophagienne haute et laryngée signalée par BURGDORF. Le tableau clinique est assez particulier dans le cas rapporté par PUENTE VELOSO et GARCIA SANZ :

(1) PICK (A.), KATZ (L.-N.), Disturbances of impulse formation and conduction in the pre-excitation (W. P. W.) syndrome. Their bearing on its mechanism. *Amer. J. Med.*, **19**, 759-772, 1955.

Sujet de 40 ans, souffrant depuis deux ans de troubles digestifs sans horaire précis. Il existe une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, des régurgitations acides, de la diarrhée. On constate de nombreuses tumeurs sous-cutanées et génitales, qui sont le propre d'une maladie de Recklinghausen. Les clichés après ingestion de baryte montrent une sténose de l'ultime portion de l'œsophage abdomino-thoracique et de la région cardiaque, avec dilatation sus-stricturale.

Le contrôle histologique n'a pu être pratiqué.

La malade de WEISMANN-NETTER, opérée vingt-trois ans plus tôt pour occlusion intestinale aiguë sur obstacle mécanique, présentait peut-être un schwannome non dégénéré. Le cas rapporté par ORGAZ, CONCI et SCHAPIRA, parce que complété par un examen anatomopathologique, est plus intéressant à étudier.

Il concerne une patiente accusant des troubles dyspeptiques, des épigastralgies, des vomissements post-prandiaux depuis treize ans.

Elle est prise brusquement de melæna, qui récidive, ce qui entraîne une hospitalisation.

On constate une neurofibromatose cutanée typique.

D'autre part, les explorations radiologiques montrent une malposition du cadre duodénal de nature congénitale, avec, cependant, une image constante de l'angle duodéno-jéjunal évoquant l'existence d'une tumeur.

Une intervention sur l'angle de Treitz est pratiquée : on y découvre une masse dure, grosse comme une noix, ulcérée dans la lumière intestinale ; plus loin, vers la fin du jéjunum, sur le bord libre de l'intestin, il existe une autre tumeur.

Histologiquement, ce sont des léiomyomes.

Tout différemment se présente le cas de PETSCHÉ et RADLINGER : pseudo-hermaphrodisme masculin chez une fillette de 15 ans ; les auteurs pensent à une aplasie ovarienne du type Turner.

KLERK et CAMPBELL, à leur tour, peuvent faire part de deux nouvelles observations de maladie de Recklinghausen avec atteinte vésicale. Fait curieux, ces deux malades présentent en même temps un ulcère gastrique ou duodénal.

La découverte de phéochromocytome caractérise les publications successives de CROWE-SCHULLNEEL, RUSCHE, KNOX et SLESSOR, STEEN. Ceci décide BARBEAU (1957) à tenter de faire le point de cette question et à proposer une explication pathogénique dont nous aurons à reparler.

Nous en arrivons ainsi à l'époque contemporaine où chaque jour la littérature s'enrichit de nouveaux cas dans tous les domaines.

Après deux observations de neurofibromatose de Recklinghausen à localisation pulmonaire, dues à FABRE et BUISSOU, puis COURTY, CRINQUETTE et M^{lle} GOULLIAUD, le problème des tumeurs nerveuses primitives intrapulmonaires est évoqué en détail par JARNIOU, DIEUDONNÉ, MOREAU et TARDIEU : l'association avec la gliofibromatose se retrouverait dans 1/6 des cas.

Ross pense être le premier à rapporter une dégénérescence sarcomateuse d'une tumeur neurofibromateuse de la vessie chez un homme présentant, en plus, un adénome prostatique. C'est vraisemblablement aussi une gliofibromatose de l'arbre urinaire qui est à l'origine d'une hématurie signalée par RIVIÈRE, mais on manque d'élément probant pour l'affirmer catégoriquement.

C'est un syndrome endocrinien, dit « syndrome de Leschke », qui caractérise une neurofibromatose cutanée avec participation diencéphalique, dans le cas rapporté par MANCEAUX, SUTTER, PÉLICIER et ESCOUTE :

Il s'agit d'un Arabe de 23 ans, épileptique, neurofibromateux. Le malade présente en outre une certaine obésité, une morphologie féminine sans pilosité ; les testicules existent, mais sont atrophiques, de la taille d'une cerise, durs, insensibles.

Un melæna sévère vient compliquer une maladie de Recklinghausen avec neurofibromatose intestinale, dans un cas de MARANGOS. L'observation n° 10 de GOMPERTZ et GOURLEY est similaire :

Sujet de 39 ans, consultant pour douleurs abdominales, selles liquides sanglantes. A signaler un épisode identique onze ans auparavant. Il existe une maladie cutanée de Recklinghausen. Les investigations radiologiques sont négatives. Une laparotomie est proposée au patient, mais elle est refusée par celui-ci. Quelques mois plus tard, le malade doit être opéré pour gêne du transit digestif ; on découvre alors de multiples nodules, sessiles et pédiculés, à la surface de la séreuse jéjunale, sur une étendue importante. Exérèse et rétablissement immédiat de la continuité. Il existe aussi un nodule gros comme un pois sur le lobe gauche du foie, entre le dôme hépatique et le diaphragme. Exérèse également. Ces masses nodulaires sont de nature neurofibromateuse bénigne.

Tout récemment, LOPEZ nous donne encore un exemple de phéochromocytome coïncidant avec une maladie de Recklinghausen. La valeur de cette observation nous incite à en reproduire les éléments essentiels :

Il s'agit d'une femme de 38 ans, présentant tous les stigmates d'une neurofibromatose cutanée. Elle a d'ailleurs dû subir une césarienne antérieurement ; dystocie pour fibroléiomyome utérin ; d'autre part, sa

mère est atteinte aussi de maladie de Recklinghausen. Il s'installe un syndrome comportant des douleurs abdominales paroxystiques sur un fond d'hypertension artérielle. Un test à la régitine est positif ; on diagnostique un phéochromocytome. Une aortographie montre effectivement une tumeur surrénale gauche ; mais cet examen, très shockant, entraîne une tachycardie et une respiration de Cheyne-Stokes. La malade meurt.

A l'autopsie, on note que le péritoine, le grand tablier épiploïque, le mésentère sont farcis de nodules rouges et jaunes ; on en trouve aussi de très nombreux dans l'espace rétro-péritonéal. Des tumeurs nodulaires recouvrent en outre les ovaires, les ligaments ovariens, le rein droit. La glande surrénale droite est normale. La gauche est nettement tumorale ; il s'agit d'un phéochromocytome mesurant $10 \times 10 \times 10$ cm.

D'une façon identique, le malade de HEALEY et MEKELATOS est un homme de 25 ans, neurofibromateux, atteint d'hypertension paroxystique. Les investigations paracliniques permettent la découverte d'un phéochromocytome de la glande surrénale gauche ; il s'agit, selon les auteurs, du vingtième cas mondial de l'association maladie de Recklinghausen-phéochromocytome.

Soulignant la rareté de la neurofibromatose localisée au tractus génito-urinaire, WITUS, JOSEPH et VALK en rapportent un cas suivi in vivo :

Adulte jeune présentant des épisodes hématuriques récidivants pendant deux ans. Les investigations urinaires permettent de reconnaître l'existence d'une hydronéphrose bilatérale et d'une masse tumorale envahissant la vessie. La biopsie montre que cette tumeur est de nature neurofibromateuse. Le patient, par ailleurs, est porteur d'une neurofibromatose cutanée, localisée principalement aux bourses, au périnée, à l'anus. Une intervention chirurgicale est décidée pour transplanter les deux uretères sur un segment d'iléon abaissé.

Dans son ouvrage sur « Les Confins de l'Embryologie et de la Pathologie » (Londres, 1958), WILLIS cite deux observations de maladie de Recklinghausen avec participation splanchnique :

Cas 1 : Découverte d'un sarcome rétro-péritonéal et de multiples tumeurs de l'intestin grêle chez une patiente de 47 ans.

Cas 2 : Femme de 32 ans : gastrectomie pour hématomérose. La pièce opératoire présente de nombreux nodules sous-muqueux et sous-séreux, de nature neurofibromateuse. Ce n'est que onze ans plus tard qu'apparaissent des taches pigmentées de la peau et des neurofibromes cutanés.

Nous terminons cette revue analytique de la littérature en présentant maintenant nos propres observations.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES

Dans les différents Services des Hôpitaux de Nancy, nous avons pu rassembler un certain nombre d'observations de neurofibromatose. Nous n'avons gardé que celles présentant des localisations viscérales. Nous y joindrons plusieurs cas que le Docteur VAN BOGAERT nous a aimablement autorisé à publier.

OBSERVATION N° 1

Neurofibromatose de Recklinghausen + schwannome malin du médiastin.

GER . Maurice, 29 ans, sans antécédents pathologiques particuliers.

En mars 1955 : installation insidieuse et progressive d'une dysphonie pour laquelle un traitement local classique n'entraîne aucune amélioration. Un cliché thoracique, fait à ce moment, est considéré comme normal (fig. 1) ; en réalité, il est possible de discerner une petite ombre arrondie, grosse comme une noix, fusionnée avec le médiastin, de siège paratrachéal droit.

En juillet 1955, la dysphonie persiste ; il apparaît une bouffissure du visage, une dyspnée d'effort, de la toux, une dysphagie légère pour les aliments solides. Amaigrissement de 4 à 5 kg. Une radioscopie découvre une image de tumeur médiastinale.

Août 1955 : Premier séjour hospitalier.

Etat général relativement conservé.

Existence de plusieurs taches café au lait au niveau du dos ; quelques molluscum pendulum sur le thorax et les membres supérieurs, autour du cou ; enfin très nombreuses tumeurs de consistance molles, sous-cutanées, de la taille d'une lentille à une noix, disséminées au niveau du front, des membres supérieurs et inférieurs.

Facies bouffi, paupières infiltrées ; l'œdème de la face gagne le cou et la partie supérieure du thorax, en pèlerine. Importante circulation collatérale de la partie supérieure de la poitrine, avec veines dilatées et nombreuses petites téléangiectasies.

Adénopathies inguinales et axillaires : en particulier dans le creux axillaire gauche, ganglion du volume d'une noisette, mobile, mou.

Appareil pulmonaire : matité de la partie supérieure du champ pulmonaire droit, avec souffle tubaire de même siège. Thrombose de la veine sous-clavière droite.

Ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Examens complémentaires :

Radiographie thoracique : opacité arrondie et homogène de la taille d'un pamplemousse, de siège paratrachéo-bronchique droit (fig. 2) ; sur le cliché de profil, cette opacité semble occuper toute la profondeur antéro-postérieure du médiastin supérieur (fig. 3), ce que confirment les tomographies (fig. 4).

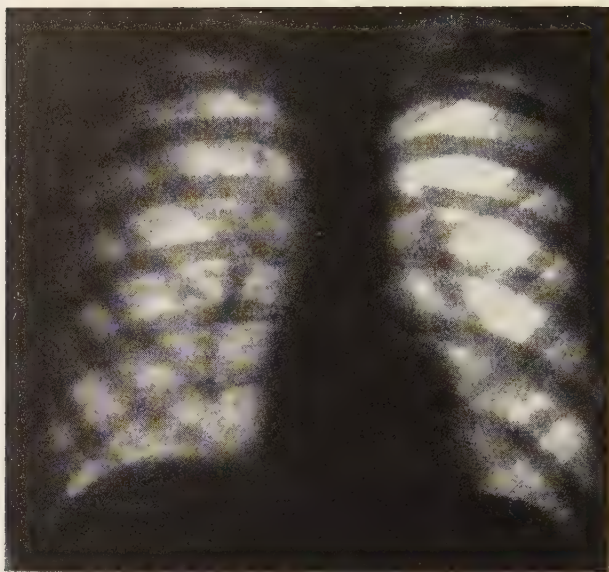


Fig. 1 — Observation n° 1
Image pulmonaire normale. Ombre médiastinale discrète paratrachéale droite.

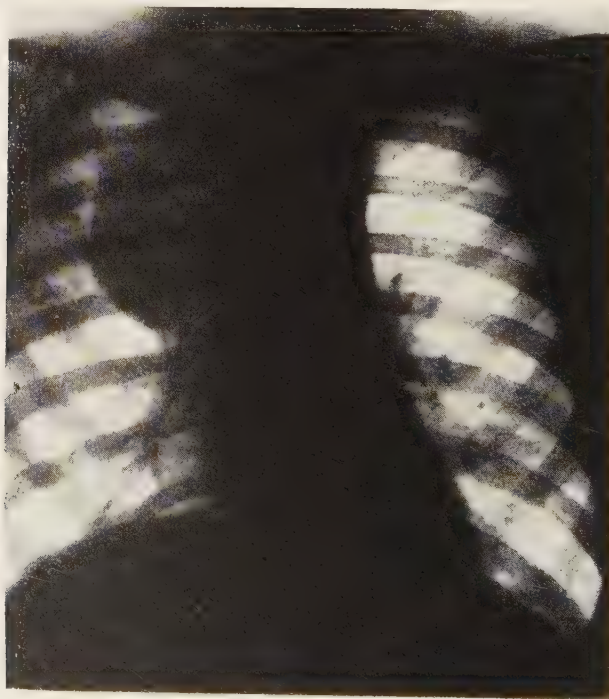


Fig. 2 — Observation n° 1
Image arrondie, volumineuse, latérale droite, dans le médiastin supérieur.



Fig. 3 — Observation n° 1
Même sujet, vu de profil. Volumineuse tumeur médiastinale supérieure.



Fig. 4 — Observation n° 1
Coupe tomographique a 11 cm

Hémogramme : 3.750.000 G. R. (V. G. = 0,94), 4.000 G. B. dont 79 % de neutrophiles, 2 % éosinophiles, 11 % lymphocytes, 8 % monocytes. Myélogramme : normal.

E. C. G. : normal.

Examen O. R. L. : syndrome de paralysie récurrentielle droite, avec bascule de l'aryténoïde.

Au fond d'œil, normal par ailleurs, pas de phacome rétinien.

Biopsie cutanée : à la partie profonde d'un derme un peu épaissi, mais normal, on trouve un nodule presque partout nettement encapsulé, de 6 à 7 mm de diamètre. Il est constitué par un tissu fibro-neuro-vasculaire : il existe, en effet, des éléments fusiformes à limites cytoplasmiques souvent imprécises, groupés en faisceaux orientés dans différents sens, et séparés par des vaisseaux nombreux du type capillaire, à endothélium bien limité, et des formations nerveuses, étroitement intriquées, constituant des « fascicules neurofibromateux ». Nulle part il n'a été observé de nodules de Verocay. Dans sa partie superficielle, ce nodule neurofibromateux englobe la base d'un follicule pileux et de ses muscles érecteurs en voie d'involution.

Il s'agit d'un neurofibrome encapsulé dermique.

Biopsie ganglionnaire axillaire : processus sarcomateux.

Traitement appliqué : radiothérapie à dose antitumorale répartie sur 15 jours. Atténuation du syndrome de compression médiastinale, sans modification radiologique cependant.

Novembre 1955 : La masse médiastinale conserve le même volume ; le patient reste dyspnéique et dysphonique. Extension des signes de circulation collatérale : nombreuses veines superficielles thoraco-abdominales.

Reprise de la radiothérapie : 5.400 r par champ antérieur et 5.000 r par champ postérieur.

Janvier 1956 : Troisième séjour.

Accentuation brutale des signes de compression médiastinale : dyspnée aiguë, cyanose, puis pâleur. Exitus.

AUTOPSIE :

1) *Masse tumorale médiastinale* bien limitée vers le parenchyme pulmonaire, pesant 1.130 g, comprimant la trachée, l'aorte, l'œsophage ; elle envahit la partie supérieure du sac péricardique sans le pénétrer. Sa consistance est très inégale ; parfois dure et fibreuse, ailleurs molle. Il existe une métastase de contact au niveau de la plèvre médiastine.

Microscopiquement :

a) Dans les zones denses, l'aspect à faible grossissement rappelle celui d'un fibrome ou d'un fibrosarcome, sous forme de faisceaux tourbillonnants coupés sous différentes incidences ; ceux-ci sont constitués par des éléments allongés à cytoplasme clair, peu visible, à noyau ovalaire ou fusiforme en coupe longitudinale, arrondi sur coupe transversale, mais de taille très inégale. Dans ces plages, le collagène est fort peu abondant et se réduit à quelques bandes disposées sans ordre. Ce tissu

tumoral est relativement peu vascularisé : capillaires et veinules surtout, dont les plus importants seulement ont une paroi nettement différenciée.

b) Dans les zones molles, toujours très cellulaires, on trouve des éléments dispersés presque sans ordre, dont l'aspect fasciculaire apparaît beaucoup moins nettement. Par les colorations ordinaires, les limites cellulaires sont invisibles ; il n'existe aucun stroma collagène individualisé, celui-ci étant uniquement représenté par les vaisseaux.

En résumé, dans l'ensemble, malgré le caractère atypique de certaines de ces cellules à noyau géant et même bourgeonnant et le manque d'homogénéité des formations tumorales, les éléments constitutifs principaux rappellent beaucoup morphologiquement le syncytium schwannien.

Il semble donc s'agir d'un schwannome malin, bien que ce dernier caractère de malignité ne puisse être considéré histologiquement comme certain.

2) *Cœur flasque*, dont les cavités sont comblées de caillots fibrino-cruoriques post mortem. Le myocarde, à la coupe, est un peu pâle dans sa partie interne. Le péricarde, à l'examen microscopique, apparaît extrêmement épaissi, formé par un tissu collagène très dense, très pauvre en cellules, pratiquement hyalinisé, creusé de quelques lacunes vasculaires sanguines et lymphatiques, et renfermant quelques rares éléments inflammatoires de type lymphocytaire. Cette trame fibreuse dense se dissocie en profondeur, formant un réseau dans les mailles duquel on retrouve des formations tumorales analogues à celles qui ont été décrites dans les parties denses. En certains points, on trouve, dispersés entre les éléments tumoraux, quelques myocytes striés à noyau généralement volumineux, central ou excentrique, souvent en pycnose : il s'agit certainement de débris musculaires de la paroi auriculaire englobés dans la tumeur. Notons encore sur cette coupe de nombreuses plages de nécrose, soit dans les bandes conjonctivo-hyalines, soit en plein tissu tumoral.

3) *Rate* volumineuse, congestive.

4) *Reins* congestifs.

5) *Foie* très gros, 2.150 g, peu congestif.

6) *Vésicule biliaire* : contient une bile claire, renferme un calcul gros comme un œuf de pigeon.

7) *Estomac* : distendu, renfermant du sang ; dilatations vasculaires au niveau de la grosse tubérosité.

RÉSUMÉ : Un sujet de 30 ans présente un syndrome clinique et radiologique de compression médiastinale supérieure, reconnu de nature maligne par l'analyse histologique d'une métastase ganglionnaire axillaire. Il existe en même temps des signes cutanés de neurofibromatose de Recklinghausen, vérifiée par biopsie. Malgré la radiothérapie, la maladie progresse et entraîne la mort.

L'examen autopsique permet de découvrir une énorme tumeur médiastinale dont la nature histologique évoque un schwannome malin.

OBSERVATION N° 2

Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen + adénome brünérien.

LAM... Georges, 33 ans. Sujet porteur d'une neurofibromatose cutanée de Recklinghausen caractérisée :

— d'une part par quelques petites taches café au lait sur l'abdomen et les membres ;

— d'autre part par de nombreux molluscum pendulum disséminés sur l'ensemble des téguments.

Il n'existe pas de tumeur royale.

L'interrogatoire permet de préciser que le père du malade présente également des manifestations cutanées identiques.

En 1947 : apparition de douleurs de siège épigastrique, de brûlures, avec sensation de pesanteur post-prandiale. Vomissements environ 3 à 4 heures après les repas, soulageant le patient. Bientôt les vomissements deviennent plus abondants, ils ont tendance à se faire plus précoces par rapport aux repas.

Aucune investigation radiologique.

On parle d'ulcère pylorique et on institue un régime essentiellement lacté. Les troubles s'atténuent progressivement et disparaissent totalement au bout d'un an.

De 1948 à 1953 : périodes douloureuses durant 8 à 10 jours entrecoupées de périodes d'accalmie pendant 1 ou 2 mois. Les vomissements persistent par intermittence, surtout alimentaires, jamais sanglants. On y trouve quelquefois des aliments ingérés depuis 24 heures. Comme corollaire, constipation durant les périodes de troubles digestifs.

La persistance de ces signes décide le malade à consulter : il est hospitalisé avec la suspicion d'une sténose pylorique.

Mars 1953 : Examen :

Etat général médiocre, signes d'amaigrissement.

Douleur à la palpation du creux épigastrique et dans la région sous-hépatique médiane. On délimite sous les fausses côtes gauches une masse sensible, aux limites fuyantes, donnant une sensation de clapotis.

Aucune autre anomalie clinique.

Examen neurologique normal.

Radiographie gastrique (fig. 5 et 6) : estomac énormément distendu, bas-fond fortement ptosé ; chute de la baryte en flocons de neige ; sténose pylorique. Trois heures après l'ingestion, l'évacuation est minime.

Bilan biologique : 4.130.000 G. R. (V. G. = 0,92) et 6.100 G. B. dont 64 % polynucléaires neutrophiles, 2 % éosinophiles, 34 % lymphomocytes.

Hématocrite : 430 cc globules + 570 cc plasma.

Urée : 35 cg.

Protides totaux : 80 g.

Cholestérol : 2,06 g.

Tests hépatiques normaux.

Avril 1953 : intervention pour sténose pylorique.

Laparotomie médiane sus-ombilicale. Estomac énorme, très distendu.



Fig. 5 — Observation n° 2
Bouillie barytée gastrique. Absence d'injection du bulbe duodénal.
Estomac dilaté.

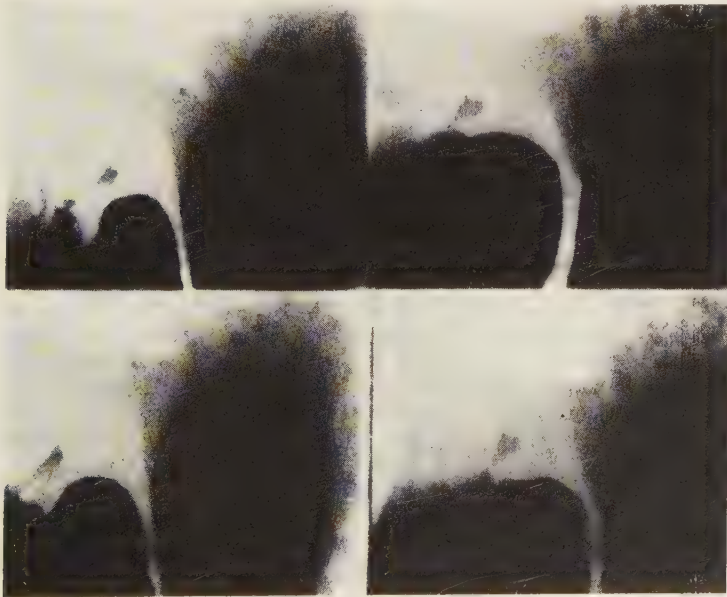


Fig. 6 — Observation n° 2
Sténose pylorique avec énorme dilatation antrale.

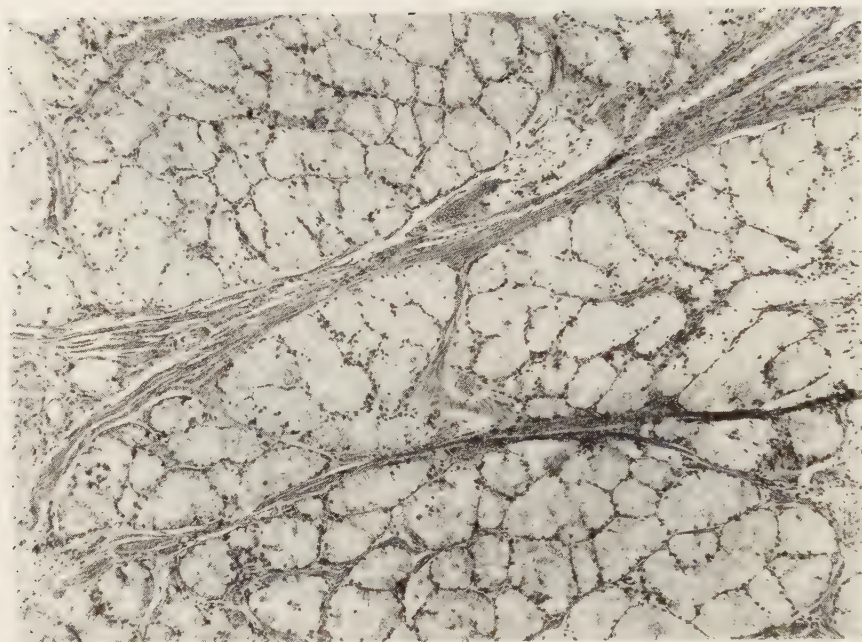


Fig. 7 — Observation n° 2

Coupe histologique du duodénum montrant l'adénome brünnérien.

A la palpation, on sent sur le versant duodénal du pylore une masse de la taille d'une noisette, bien limitée, mais sans pédicule, semblant enchâssée dans la paroi antérieure du duodénum. Pylorotomie : la tumeur est recouverte d'une muqueuse macroscopiquement normale. Exérèse. On enlève également, sur le versant gastrique cette fois, une seconde tumeur, plus petite. On pratique une pyloroplastie avec suture en 3 plans à points séparés. On note l'existence d'un mégadolichocôlon sigmoïde adhérent au côlon transverse et volvulé, mais fixé.

Examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire (fig. 7) :

Fragment de muqueuse digestive dont le revêtement épithélial cylindrique mucipare, de type duodénal normal, recouvre une nappe très importante formée par une prolifération adénomateuse de cavités glandulaires rappelant les glandes de Brünner. En effet, il s'agit de glandes tubuleuses, bordées par un épithélium cubique à noyau basal et cytoplasme clair. Ces glandes ne présentent aucun caractère atypique. Cette nappe adénomateuse s'étend jusqu'à la musculature propre ; le stroma se réduit pratiquement à quelques faisceaux musculaires lisses appartenant vraisemblablement à la muscularis mucosæ. Aucun élément de type neurinomeux n'a été observé ; les plexus d'Auerbach sont normaux.

En conclusion : il s'agit d'un adénome brünnérien, sans caractère de malignité.

RÉSUMÉ : Sujet de 33 ans présentant une neurofibromatose cutanée d'une part, des troubles digestifs par sténose pylorique d'autre part. L'intervention permet de découvrir un adénome brünnérien comprimant la région pylorique.

OBSERVATION N° 3

Neurofibromatose de Recklinghausen + acromégalie par adénome éosinophile géant de l'hypophyse.

(Observation présentée à la Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie de l'Est, Strasbourg, séance du 8 février 1958)

CL. . . Maurice, 36 ans.

Ses seuls antécédents personnels sont d'ordre traumatique : très ancienne fracture du coude gauche avec section de l'artère humérale et atteinte du nerf cubital ; depuis, l'avant-bras reste fixé en flexion sur le bras par ankylose, et la main est en griffe.

Au cours des 5 ou 6 dernières années, le malade remarque un lent accroissement de volume des mains, des pieds, de la face ; il devient dyspnéique au moindre effort ; il grossit. Depuis peu, il éprouve une sensation d'amputation du champ visuel vers la gauche. Aucun épisode de céphalée, même passager. C'est dans ces conditions qu'il se décide à consulter.

A l'examen (mai 1957), on se trouve en présence d'un acromégale typique : le facies est énorme, agrandi, le nez épaté, les lèvres épaisses ; la langue est très volumineuse ; le prognathisme, particulièrement accentué, gêne beaucoup le patient au moment des repas. Les mains sont déformées en battoir, les doigts gros et boudinés ; les pieds sont volumineux, les orteils gigantesques. Les téguments dans leur ensemble sont épaissis, les os sont également volumineux. Le cœur, examiné en radioscopie, est hypertrophié globalement. La tension artérielle est à 17/9. Il n'existe aucun déficit génital.

Parmi les examens complémentaires pratiqués, on note :

Hémogramme normal ; urée : 0,25 g ; glycémie : 1,05 g ; courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

17 cétostéroïdes : 17,4 mg/24 heures ; 11 oxystéroïdes : 2,16 mg/24 heures ; gonadostimulines hypophysaires normales.

M. B. : 24 % supérieur à la normale.

Fond d'œil : pâleur de la moitié temporale de la papille à droite par comparaison avec l'autre côté.

Champ visuel : hémianopsie latérale homonyme gauche, traduisant une lésion rétrochiasmatique de la bandelette optique droite.

Radiographies du crâne : agrandissement de la loge pituitaire, érosion des apophyses clinoides antérieures et postérieures, sans calcifications suprasellaires ; une image à contour arrondi semble délimiter vers le haut une énorme tumeur hypophysaire.

En outre, l'examen somatique révèle tout un chapelet de « molluscum pendulum », plus particulièrement disposés en collier à la base du cou. Plusieurs enfants de ce patient présentent des « taches café au lait ».

En résumé : acromégalie évolutive par volumineuse tumeur hypophysaire déjà extériorisée hors de la selle turcique et déterminant une atteinte visuelle (hémianopsie latérale homonyme) ; coexistence avec une neurofibromatose fruste, familiale. L'hypophysectomie est proposée au malade.

Intervention pour adénome géant de l'hypophyse (compte rendu opératoire, Professeur LEPOIRE) :

Volet frontal droit, abord de la région hypophysaire par voie sous-frontale, après ponction de la corne frontale du ventricule latéral. Le cerveau est tendu, l'abord malaisé ; on découvre un adénome très volumineux, de coloration blanche, il a la consistance et l'aspect du mastic. Cytologie extemporanée : *adénome chromophile*. On enlève tout d'abord la portion suprasellaire médiane qui est séparée assez facilement du III^e ventricule. La selle est ensuite curetée. On enlève difficilement un prolongement sous-temporal gauche par morcellement. En fin d'intervention, l'hémostase est bonne, aucune artère majeure n'a été sacrifiée.

Les suites sont excellentes pendant 3 jours ; le 4^e jour s'installe un état de mal épileptique brachio-céphalique droit, irréductible, qui dure 48 heures, au bout desquelles le malade sombre dans un coma de plus en plus profond et meurt.

L'autopsie ne peut être pratiquée.

RÉSUMÉ : Sujet de 36 ans atteint de neurofibromatose cutanée fruste mais de caractère familial évident. Il consulte pour un syndrome acromégalique typique dû à un adénome géant de l'hypophyse ; il existe déjà un retentissement oculaire (hémianopsie latérale homonyme). L'exérèse chirurgicale s'avère techniquement difficile. Les suites sont troubles par l'apparition d'un état de mal bravais-jacksonien qui entraîne finalement le décès du patient.

OBSERVATION N° 4

Neurofibromatose de Recklinghausen + melæna révélateur d'un neurogliome du corps calleux.

(Observation présentée à la Société de Médecine de Nancy, séance du 10 juillet 1957)

M^{me} Georgette R. . . , 57 ans, téléphoniste, est adressée à la Clinique médicale B (Professeur KISSEL) pour un melæna survenu brutalement deux semaines auparavant, sans cause clinique décelable. Cette femme est atteinte en outre d'une forme cutanée de la maladie de Recklinghausen absolument typique, reconnue dès l'enfance, qui, jusqu'alors, ne l'a nullement incommodée.

L'interrogatoire fait apparaître immédiatement de gros troubles psychiques : la malade est confuse, aboulique, somnolente ; spontanément elle ne se plaint pas, mais elle se confine au lit. Elle a considérablement maigri depuis quelques mois. Quinze jours plus tôt, elle a présenté

une émission abondante de selles noires, sans phénomène d'accompagnement (pas de fièvre, ni douleurs, ni vomissements). Enfin des troubles psychiques d'apparition récente, sous forme d'absences, en particulier, sont suffisants pour expliquer l'incapacité de travail.

L'examen clinique est très pauvre : l'inspection montre cependant que cette femme est couverte des pieds à la tête de lésions cutanées tout à fait caractéristiques d'une neurofibromatose (juxtaposition de molluscum pendulum, taches « café au lait » et névromes plexiformes). L'examen neurologique ne recèle aucun signe de localisation, mais il existe une astasie complète : la malade s'effondre dès qu'on la met debout.

L'examen clinique du tube digestif ne montre aucune anomalie ; en outre, des radiographies du transit œsophago-gastro-duodénal et du cadre colique ne révèlent aucune lésion organique. Il n'y a pas de troubles de la crase sanguine.

L'examen du fond d'œil montre une stase papillaire bilatérale.

A l'E. E. G., on obtient un tracé très irrégulier à 8 cycles par seconde, parsemé de très nombreuses ondes lentes thêta et delta crénelées, avec une prédominance des bouffées delta sur les dérivations antérieures gauches et les transcérébrales et un rythme à la fois plus lent et plus irrégulier qu'à droite.

Quelques jours plus tard, brutalement, la malade présente une raideur de la nuque et sombre dans le coma. On soupçonne un engagement temporal. Traitement par sulfate de magnésie intraveineux : amélioration, mais installation d'une hémiparésie droite. On décide une artériographie carotidienne gauche : l'artère cérébrale antérieure est en place, mais il existe une image de dilatation ventriculaire et une image tumorale directe en aile de papillon de part et d'autre de la ligne médiane avec un important drainage veineux vers le système de Galien. Cet ensemble oriente vers le diagnostic de tumeur située au niveau du carrefour ventriculaire gauche.

Intervention : par voie transpariétale gauche, on aborde une tumeur dure, irrégulière, difficilement clivable. La biopsie extemporanée montre qu'il s'agit d'un glioblastome à cellules fusiformes à caractère prolifératif très accusé. L'exérèse de proche en proche conduit à la scissure interhémisphérique : la tumeur est en fait développée aux dépens du splénium du corps calleux ; elle émet un prolongement vers la droite, s'enfonçant dans l'hémisphère. A gauche, la tumeur est au contact de l'épendyme ventriculaire. L'exérèse est faite aussi largement que possible, sans être absolument totale.

Dans les suites opératoires immédiates, la malade reste consciente et apyrétique, avec une hémiplégie droite complète. Au bout d'une semaine, brusquement s'installe un tableau gravissime de dérèglement neuro-végétatif central avec hyperthermie à 40°, pouls à 180, coma, troubles de la déglutition, troubles respiratoires. La déconnexion médicamenteuse n'empêche pas l'issue fatale de se produire au 10^e jour.

L'autopsie est refusée par la famille.

RÉSUMÉ : Chez une femme de 57 ans, porteuse d'une neuro-fibromatose cutanée de Recklinghausen, se produit brusquement un melæna isolé.

Les explorations radiologiques permettent d'affirmer l'intégrité du tube digestif.

On assiste à l'apparition de signes neurologiques d'hypertension intracranienne : ce tableau est dû au développement d'une tumeur cérébrale.

A l'intervention, on découvre un neurogliome du corps calleux déjà très envahissant.

Les suites opératoires sont tardivement mauvaises, la malade meurt.

OBSERVATION N° 5

Neurofibromatose de Recklinghausen + rétrécissement mitral congénital.

Pic... Robert, 30 ans.

Malade hospitalisé pour céphalées frontales apparues depuis trois mois, et compliquées de vomissements depuis un mois ; quelques crises cloniques de la main gauche, suivies d'impotence passagère ; enfin diplopie.

A l'examen, on est frappé par la très petite taille du patient, qui apparaît véritablement atteint de nanisme.

L'ensemble des téguments porte des stigmates de neurofibromatose de Recklinghausen : nombreuses taches « café au lait » disséminées, névrome plexiforme dorsal droit pour lequel une ablation partielle (taille d'une paume de main) a déjà été réalisée.

Le malade se sait porteur d'une cardiopathie depuis sa prime jeunesse. Il existe effectivement un rythme mitral avec frémissement, souffle présystolique, roulement diastolique et dédoublement du 2^e bruit. La radiographie thoracique montre une silhouette cardiaque typique de rétrécissement mitral : grosse oreillette et petit ventricule ; en oblique, la saillie auriculaire est plus nette. A l'E. C. G., bradycardie sinusale régulière, conduction normale, déviation axiale droite ; complexes auriculo-ventriculaires normaux, ondes P mitrales ; les segments ST sont normaux. Il est évidemment difficile de prouver la congénitalité de ce rétrécissement. On peut néanmoins l'admettre sur les arguments suivants :

- 1) absence de tout antécédent rhumatismal ;
- 2) tolérance relativement bonne de la cardiopathie ; pour un arc moyen très long, la saillie auriculaire est peu marquée ;
- 3) le nanisme du sujet démontre l'ancienneté de la lésion.

Examen neurologique : Il existe une hypotonie des membres inférieurs, un signe de Kernig avec légère raideur de la nuque. Les réflexes achilléens sont vifs ; il y a un clonus du pied à gauche. Signe de Babinski gauche. Abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémasterien gauches. Diplopie, inégalité pupillaire avec myosis droit ; paralysie de fonction dans le regard vertical. A la marche les yeux fermés, déviation à droite. Dysmétrie du membre supérieur gauche. Au fond d'œil, stase papillaire hémorragique bilatérale.

E. E. G. : tracé irrégulier, parsemé de très nombreuses ondes thêta irrégulières et de quelques ondes delta crênelées peu amples. Altérations diffuses.

Clichés simples du crâne : quelques images de remaniements osseux ; légère hypertrophie sans hypercondensation des apophyses clinoides postérieures. Aspect de convexobasie.

Artériographies carotidiennes : écartement de l'artère péricalleuse sur les profils, signant l'existence de gros ventricules.

Ventriculographie : importante hydrocéphalie globale, sans déplacement des systèmes ventriculaires.

Devant ce tableau, deux hypothèses sont évoquées :

- a) malformation d'Arnold-Chiari en rapport avec la convexobasie ;
- b) mais surtout gliose diffuse de la région de l'aqueduc, en connexion avec la neurofibromatose cutanée.

Les signes neurologiques s'aggravant de jour en jour par progression du syndrome d'hypertension intracrânienne, on se résout à une intervention palliative : fistulisation de la lamelle sus-optique. Elle est suivie rapidement d'une importante amélioration clinique.

Trois mois plus tard, un nouveau bilan neurologique montre la persistance d'un déficit moteur gauche avec signe de Babinski ; on retrouve aussi des signes cérébelleux, une paralysie de la verticalité du regard avec divergence ; la convergence est limitée ; il existe une paralysie irienne à la lumière et à l'accommodation. On note des troubles psychiques : jovialité paradoxale, déficit de la mémoire, comportement démentiel, parfois. Il existe au niveau du fond d'œil une certaine pâleur papillaire avec œdème assez marqué à droite, une pâleur plus prononcée à gauche avec un œdème plus discret.

On élimine la possibilité d'une progression de l'hydrocéphalie. L'amoinissement des facultés intellectuelles semble pouvoir être attribué à une raréfaction du cortex, soit par compression secondaire à l'hydrocéphalie, soit par extension envahissante du processus gliomateux. Le syndrome de Parinaud étant l'expression d'une atteinte du tronc cérébral, une intervention d'exérèse est de ce fait contre-indiquée.

RÉSUMÉ : Neurofibromatose cutanée évoluant conjointement à un processus tumoral intracrânien localisé au tronc cérébral. Syndrome d'hypertension intracrânienne. En plus, nanisme et rétrécissement mitral congénital.

OBSERVATION N° 6

Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen + sténose pyloro-duodénale.

(Observation due à l'obligeance de M. le Professeur MICHON,
Clinique médicale A)

JEAN .. Emile, 41 ans, cantonnier, sans antécédents personnels notables.

Début août 1957, apparaissent des vomissements, surtout post-prandiaux, mais parfois sans horaire fixe, en fusée, et de nature alimentaire. On ne relève ni douleurs, ni dégoût pour les graisses. Amaigrissement de quelques kilogrammes, hypotension artérielle à 10,5/7. On note aussi une azotémie qui s'élève au taux de 1,20 g avec présence d'albumine dans les urines (1 g).

Les clichés gastriques montrent un mégagastre ; il n'existe aucun franchissement pylorique.

Hospitalisé à Saint-Dizier, le patient subit en septembre 1957 une laparotomie exploratrice : il n'existe aucun obstacle mécanique au transit



Fig. 8 — Observation n° 6
Dilatation du bas-fond gastrique ; défilé pylorique très étiré.

gastro-duodénal, on ne trouve non plus aucune lésion cancéreuse ou ulcéreuse ; les viscères, en dehors de la taille hypertrophiée de l'estomac, paraissent normaux.

Réhydraté, rééquilibré, stabilisé par des sédatifs nervins, le malade est rapidement remis sur pied.

En décembre 1957, à cause de la récurrence des troubles digestifs, une hospitalisation est décidée dans la Clinique médicale de M. le Professeur MICHON.

Le malade a un état général médiocre, il pèse 45 kg ; il continue à présenter au moins une fois par jour des vomissements ; il accuse du ballonnement post-prandial.

A l'examen, on note des lésions cutanées diffuses évoquant le tableau dermatologique d'une neurofibromatose de Recklinghausen : important angiome cutané au niveau de la région du grand trochanter droit, quel-

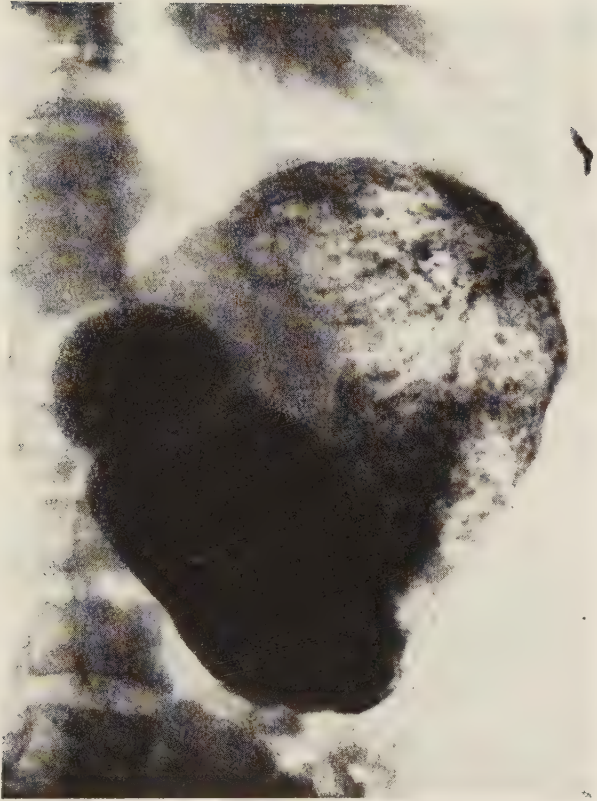


Fig. 9 — Observation n° 6
Aucun passage duodénal de la bouillie barytée. Mégagastre.

ques taches café au lait, très pigmentées ; très nombreuses tumeurs du type molluscum pendulum réparties sur le thorax et l'abdomen, sans tumeur royale. La mère du patient présente également une neurofibromatose.

— Appareil pulmonaire : normal, cliché thoracique sans particularité.

— Appareil cardio-vasculaire : bruits réguliers, mais un peu assourdis.

— Appareil digestif : foie de volume normal, abdomen souple, cicatrice de laparotomie, petites ondes péristaltiques de l'estomac, transit intestinal normal, pas de diarrhée ; on ne sent rien au toucher rectal.

Clichés après bouillie barytée : énorme estomac de sténose pylorique ou plutôt post-bulbaire (fig. 8 et 9). Atonie gastrique, rétrodilata-tion antrale. 1 h 30 et 2 h 30 après le début de l'examen, aucun passage n'est observé au delà de la pointe du bulbe.

— Système nerveux : motricité normale, examen négatif dans l'ensemble, sauf réflexes rotuliens un peu vifs. F. O. normal. T. A. R. 40/80. E. E. G. : rythme de base alpha de 8 c/s, quelques bêta. Réaction d'arrêt sensible. L'hyperpnée irrégularise et ralentit le rythme cérébral ; il survient quelques thêta peu amples, irrégulières, avec une discrète prédominance droite. Dérivations transverses : assez nombreuses thêta, quelques delta peu amples, irrégulières, bitemporo-frontales. Montage à référence commune : assez nombreuses bouffées thêta-delta peu amples, bitemporales. La stimulation lumineuse intermittente entraîne bien le rythme cérébral.

— Bilan biologique : urée : 0,32 g ; culot urinaire : quelques polynucléaires, absence d'éléments pathologiques ; albuminurie : néant. Protéines sanguines : 69 g. Bilan électrolytique : sensiblement normal. Hémogramme : 4.400.000 G. R. (V. G. = 0,96) et 5.300 G. B., dont 76 % polynucléaires neutrophiles, 1 % éosinophiles, 16 % lymphocytes, 7 % monocytes.

Le malade est transféré en Chirurgie A, Service de M. le Professeur CHALNOT, pour avis sur l'éventualité d'une réintervention : on cherche à explorer par sonde souple la deuxième portion du duodénum et la portion haute du grêle ; il est impossible de faire passer la sonde.

Sous calmants (barbituriques, chlorpromazine) et grâce à une réalimentation bien dirigée, les vomissements s'espacent et disparaissent. Le patient peut absorber une ration quotidienne équivalent à 4.525 calories par jour sans troubles digestifs. Concluant à l'absence de lésion organique, et incriminant plutôt un dérèglement végétatif par atteinte possible du pneumogastrique (au cours de la neurofibromatose), les chirurgiens préfèrent s'abstenir de tout nouvel acte explorateur.

RÉSUMÉ : Chez un sujet porteur d'une neurofibromatose cutanée de caractère familial, s'installe un syndrome de sténose pyloro-duodénale, motivant une laparotomie exploratrice ; aucune lésion organique décelable à l'intervention. Dans les semaines qui suivent, le même tableau clinique réapparaît. Après une assez longue période de mise en observation et d'examens, on décide de ne pas réintervenir sur cette sténose, considérée comme fonctionnelle et d'origine purement nerveuse.

OBSERVATION N° 7

Neurofibromatose de Recklinghausen + nanisme thyroïdien.

(Observation recueillie par M. le Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers)

Enfant HON , 11 ans 1/2. Cette observation qui nous est aimablement fournie par le Docteur VAN BOGAERT est surtout étudiée sur le plan anatomo-pathologique (I. B. 311/38).

Nous disposons de quelques éléments cliniques et anatomiques qui permettent de la situer exactement dans le cadre de la neurofibromatose de Recklinghausen.

Il s'agit d'un enfant atteint de nanisme thyroïdien et présentant une encéphalocèle. L'autopsie révèle une neurofibromatose des nerfs péri-

phériques, avec éléphantiasis de la face ; le nanisme s'explique par une aplasie de la thyroïde. La cause de la mort est une tuberculose pulmonaire caséreuse avec anémie sévère.

HISTOLOGIE :

Système nerveux : Il s'agit d'une très belle et typique neurofibromatose de Recklinghausen des nerfs périphériques, sans fibromes cutanés ni lésions centrales caractéristiques.

Poumon : bronchopneumonie tuberculeuse avec lésions de caséification et cellules géantes en bordure.

Thyroïde : absence d'éléments glandulaires reconnaissables.

Cœur : tissu musculaire paraissant normal.

Foie : Il existe au sein des lobules hépatiques, des signes de dégénérescence graisseuse sous la forme d'une stéatose disséminée modérée. On note également quelques infiltrats lymphoplasmocytaires dans les espaces portes. Enfin il n'y a pas de sclérose.

Surrénales : La zone médullaire centrale apparaît particulièrement riche en capillaires, mais son tissu reste normal et ne présente ni réaction inflammatoire, ni réaction fibreuse. Les différentes zones glomérulée, fasciculée et réticulée du cortex se distinguent aisément. Dans l'ensemble, le parenchyme doit être considéré comme normal ; on remarquera cependant quelques discrètes plages d'infiltration graisseuse à la jonction des zones glomérulée et fasciculée, et surtout une légère réaction fibrosante en certains points du cortex le plus périphérique, dissociant la zone glomérulée et se glissant entre les bandes longitudinales de la zone fasciculée, en constituant des sortes de cloisons de séparation.

RÉSUMÉ : Jeune garçonnet de 11 ans 1/2 atteint de gliofibromatose des nerfs périphériques sans les signes cutanés classiques de la maladie de Recklinghausen. Nanisme important. Mort par tuberculose pulmonaire.

A l'autopsie, on relève une aplasie thyroïdienne et quelques discrètes lésions viscérales (petit fibrome de la surrénale en particulier).

OBSERVATION N° 8

Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen + tumeur schwannique du côlon sigmoïde.

(Observation fournie par M. le Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers)

Mo . . Karel, 42 ans (I. B. 189/39).

Antécédents familiaux : la mère du malade présente une malformation congénitale d'une oreille, de nombreuses verrues planes dans la région sacro-lombaire, plusieurs molluscum pendulum au niveau du ventre, une tache « café au lait » à l'aîne gauche et dans la région sacrée.

Un frère, porteur de tumeurs cutanées et atteint d'épilepsie, est décédé. Pas d'autopsie.

Histoire personnelle : Depuis deux mois, amaigrissement rapide avec douleurs abdominales, constipation tenace, et parfois poussées de subocclusion.

Examen clinique : Sujet cachectique ; abdomen énorme, ballonné, météorisé ; mouvements antipéristaltiques visibles au-dessus de l'ombilic. Pas de matité à la percussion. La palpation abdominale se révèle douloureuse au niveau de la région médio-gastrique ; il n'y a cependant pas de tumeur perceptible à la palpation.

Langue sèche. Xanthélasma des paupières supérieures.

La peau du thorax, de l'abdomen, des creux axillaires, des plis inguinaux, présente une série de petites tumeurs toutes allongées le long des trajets nerveux dont elles constituent des dilatations fusiformes. Elles sont dures, mais indolores.

Il existe également deux taches « café au lait » dans le dos et une tumeur bien développée, de consistance mollassse, légèrement brunâtre, rappelant le nævus pigmentaire, dans la région de la crête iliaque gauche. Enfin, on note une petite tumeur dans la région de la tempe droite, avec fibrome plan superposé.

Le fond d'œil est normal ; il n'y a pas, en particulier, de tumeur de van der Hoeve.

L'examen neurologique est négatif. L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal. La tension artérielle est à 13,5/8.

On conclut à une neurofibromatose cutanée de Recklinghausen prédominant sur les nerfs périphériques ; les gros nerfs semblent aussi participer à la maladie, il y a peu de molluscum. Le problème urgent à résoudre est celui de la nature, tumorale vraisemblablement, de l'obstruction intestinale actuellement en cause.

Intervention chirurgicale : Laparotomie médiane : cæcum dilaté et pâle sur sa partie inférieure, avec une perforation. Présence de liquide dans le péritoine.

Tumeur de la grosseur d'une orange sur le côlon sigmoïde.

Anus artificiel sur le cæcum, drain sus-pubien.

Exitus 48 heures plus tard.

Examen anatomo-pathologique : La tumeur, prélevée au niveau du gros intestin, a la grosseur d'un œuf de poule ; elle est constituée par un polype ulcéré. Les ulcérations couvrent le dôme de la tumeur. Le pédicule, qui s'insère sur l'intestin, est légèrement tomenteux et est relié à celui-ci par une base qui a une largeur d'un centimètre. Le tissu intestinal dans le voisinage est légèrement induré.

A l'examen microscopique, l'épithélium de revêtement présente en de nombreux endroits des ulcérations ; les vaisseaux de la sous-muqueuse sont fortement infiltrés. Nulle part il n'y a de dégénérescence néoplasique de l'épithélium. Par endroits, la basale prolifère dans la profondeur sous forme de petites verrucosités, mais on ne trouve ni mitoses, ni anomalies nucléaires. Le stroma qui se trouve entre ces prolongements ne présente pas de signes réactionnels particuliers. Immédiatement en-dessous de cette prolifération de la basale, on trouve des travées d'une structure tout à fait différente. Ce sont ces travées qui, par leur condensation, constituent réellement la tumeur. La structure de cette tumeur est uniforme. Elle est constituée par une prolifération

syncytiale de cellules qui rappellent absolument les cellules schwanniques. Entre ces éléments neurogènes on retrouve un certain nombre de réseaux conjonctifs, mais tous extrêmement ténus et dont les colorations particulières montrent la nature réticulée. En quelques endroits, on trouve un contact immédiat entre les travées syncytiales proliférées et l'épithélium de la muqueuse. L'épithélium de la muqueuse reste, à ces niveaux, indifférent.

Il s'agit donc d'une tumeur à point de départ neural du type schwannique, constituant un polype revêtu par une muqueuse qui ne présente aucun signe de dégénérescence néoplasique.

RÉSUMÉ : L'apparition d'un syndrome oclusif chez un homme de 42 ans, porteur des stigmates cutanés et nerveux de la maladie de Recklinghausen, conduit à une laparotomie exploratrice : découverte d'une obstruction intestinale par une volumineuse tumeur polypoïde de nature schwannique, sans caractère malin.

Mort dans les suites opératoires.

OBSERVATION N° 9

Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen familiale.

(Observation due à l'obligeance de M. le Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers)

Co. . , 59 ans, sexe masculin (I. B. 6/42).

Antécédents héréditaires : Parents en vie, bien portants.

La mère porte sur le corps de nombreuses taches pigmentaires et quelques neurofibromes. Elle a été traitée pour des polypes intestinaux et pour une importante ulcération sur polype rectal.

Une sœur aînée est normalement développée.

Deux frères (sur quatre) sont atteints de neurofibromatose et se présentent avec un aspect acromégaloïde.

Examen du patient : On est frappé par le caractère infantile du sujet : il ne dépasse pas 1 m 54 et pèse 50 kg. La structure corporelle est dans son ensemble bien proportionnée. Le développement sexuel n'est pas considérable : la verge est petite, les poils sont rares, les testicules ont cependant un développement à peu près normal. Il n'y a pas de poils axillaires et le malade ne se rase que très rarement. Les cheveux sont fins et peu abondants.

Les pigmentations sont surtout abondantes dans la région de l'aîne gauche, de l'épaule droite, la région sous-scapulaire gauche, et se présentent sous forme de larges taches, parfois confluentes, dans le bas du dos et le triangle sacro-iliaque ; elles diminuent en importance au niveau des fesses ; quelques taches se voient à la face interne des deux cuisses.

Les tumeurs s'observent surtout à la base du cou ; elles atteignent leur plus grand développement dans la région du dos ; elles sont moins importantes au niveau du triangle sacro-iliaque ; il y a une surface « peau de chagrin » caractéristique au niveau du coccyx. Nulle part on ne décèle de tumeur royale. Au niveau des membres inférieurs, il n'y a pas de tumeur mais le dos des pieds présente une pigmentation qui rappelle, par sa couleur foncée, celle du pli de l'aîne.

L'examen neurologique montre simplement une vivacité des réflexes tendineux avec présence d'un signe de Babinski à gauche ; il y a également de ce côté une diminution de l'activité du nerf facial et du voile du palais.

Au niveau du fond d'œil, à gauche et à droite, on trouve dans le voisinage de la papille, dans le secteur supérieur gauche, deux petites tumeurs à l'œil droit, une petite tumeur à l'œil gauche ayant la grosseur d'un grain de mil et présentant l'aspect grisâtre lobulé qu'on décrit dans les phacomatoses. Il y a une dyschromie irienne : la moitié gauche de l'iris à l'œil gauche est brune, tandis que l'autre moitié est bleuâtre comme l'iris droit.

L'examen des poumons ne montre rien d'anormal ; la radiographie pulmonaire est négative ; le cœur a son développement normal ; pas de signes auscultatoires ; un E. C. G. n'a pas pu être obtenu.

L'examen radiographique de l'intestin ne montre rien de particulier. On avait recherché attentivement l'existence d'une polypose intestinale, mais la rectoscopie n'a pas, non plus, mis en évidence l'existence de polypes.

Au point de vue psychique, il s'agit d'un débile qui n'a jamais présenté de crises d'épilepsie.

Le patient décède à l'âge de 59 ans.

A l'autopsie, on ne découvre aucune lésion macroscopiquement décelable.

HISTOLOGIE :

Rein : Dans l'ensemble, le parenchyme glandulaire conserve sa structure normale. On remarque seulement un développement marqué du tissu fibreux interstitiel qui prend par places une forte expansion au point que l'on peut parler de fibrome.

Pancréas : On distingue très nettement les îlots endocrines de Langerhans au sein du tissu exocrine dont la structure est conservée (ni adénomes, ni kystes). On note parfois de gros nodules inflammatoires interstitiels, lymphoplasmocytaires, accompagnés d'une réaction fibro-sante prédominante, étouffant le parenchyme noble.

Intestin : On reconnaît aisément la muqueuse intestinale à ses énormes villosités constituées de cellules cylindriques. La couche épithéliale repose sur un chorion fibreux assez dense, bien développé ; les couches musculuse et sous-séreuse sont sans particularités. Il n'existe aucune altération maligne. On ne note aucune formation polypoïde.

Foie : Fragment de parenchyme hépatique présentant une légère stéatose débutante, plus marquée au niveau de certains lobules. On ne relève aucun autre élément pathologique, à part l'existence de quelques îlots inflammatoires dans les espaces portes, et constitués de cellules lymphocytaires.

Cerveau : Nombreuses hétérotypies myéliniques et cellulaires dans la couche moléculaire ; cellules anormales de taille et de forme dans les couches II et III, rappelant la sclérose tubéreuse. Nombreuses cellules satellitiques gliales.

RÉSUMÉ : Observation intéressante de neurofibromatose cutanée de Recklinghausen à étudier sur le plan familial et sur le plan de ses incidences viscérales :

- mère : polypes intestinaux ;
- deux frères : acromégalie fruste ;
- le patient : début de fibrome rénal, stéatose hépatique, fibrose pancréatique légère.

Résumé de nos observations personnelles

Nous avons pu rassembler neuf cas de neurofibromatose présentant un intérêt sur le plan clinique ou anatomo-pathologique parce qu'il existe diverses atteintes viscérales, muettes ou expressives.

Nous mettrons d'emblée à part deux cas pour lesquels on relève une dissociation entre la symptomatologie et les constatations viscérales correspondantes :

1) *L'observation n° 4*, qui se signale par l'apparition d'un mélaena ; mais toutes les investigations digestives restent vaines ; de fait, cette hémorragie intestinale n'est que le reflet d'un processus vaso-moteur assez couramment rencontré au cours des syndromes d'hypertension intracrânienne.

2) *L'observation n° 6*, caractérisée par un tableau de sténose pylorique. La surprise, lors de la laparotomie, est de ne trouver aucune cause organique à cette sténose, ce qui conduit à admettre un dérèglement fonctionnel du vague sous la dépendance d'une neurofibromatose centrale.

Tous les autres cas permettent de saisir le polymorphisme extraordinaire des lésions viscérales qu'on peut identifier au cours de la neurofibromatose de Recklinghausen :

— rétrécissement mitral congénital avec nanisme (observation n° 5) ;

— aplasie thyroïdienne, accompagnée de nanisme, également (observation n° 7) ;

— schwannome médiastinal de caractère malin (observation n° 1) ;

— localisations digestives diverses (observations n°s 2, 8 et 9) ;

— acromégalie par atteinte hypophysaire, vérifiée ou supposée (observations n°s 3 et 9) ;

— fibrose pluriviscérale (observation n° 9).

II - SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

A - RAPPEL HISTORIQUE

LES PRINCIPALES LOCALISATIONS ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

C'est à VON RECKLINGHAUSEN que l'on doit les premières descriptions des lésions cérébrales si particulières de la sclérose tubéreuse : il en fait mention dans des écrits datant de 1862. Mais c'est le nom de BOURNEVILLE qui reste attaché à cette maladie, parce qu'à partir de 1880 et à de multiples reprises dans les années qui suivent, cet auteur insiste beaucoup sur l'aspect protéiforme des signes évoquant la sclérose tubéreuse. Il laissera d'ailleurs d'excellentes études anatomo-pathologiques sur cette entité neurologique. Tour à tour dénommée sclérose tubéreuse, épiloïa (SHERLOCK, 1911), neurinomatose centrale (ORZECOWSKI et NOWICKI, 1912), puis plus tard phacomatose de Bourneville (VAN DER HOEVE, 1933), elle s'enrichira successivement, après les rapports princeps de BOURNEVILLE, des précisions de HARTDEGEN (1881) sur les modifications histologiques des centres nerveux ; de PRINGLE (1890), POFICK (1902) et H. VOGT (1908), sur les relations entre les anomalies cérébrales et cutanées et les formations tumorales des viscères.

Il est donc nécessaire, dans une synthèse de la maladie, de tenir le plus grand compte de toutes ces données. Nous adopterons la *définition* proposée par BORBERG (1951) :

« Nous entendons par sclérose tubéreuse une affection caractérisée par le développement congénital de malformations à tendance blastomateuse au niveau de divers organes ou systèmes d'or-

ganes, principalement dans les dérivés de l'ectoderme (cerveau, peau, rétine), mais aussi dans des organes d'origine mésodermique (notamment reins et cœur). ».

ETIOLOGIE

Répandue dans toutes les races, la sclérose tubéreuse est relativement rare : 400 cas, environ, connus en 1951. D'après les statistiques établies dans des hôpitaux pour épileptiques et déficients mentaux, elle est la cause de 0,32 % des cas d'épilepsie (FERRARO et DOOLITTLE), de 0,64 à 0,66 % des cas d'oligophrénie (PENROSE, WILSON). L'homme est touché deux à trois fois plus souvent que la femme pour certains auteurs ; mais VAAS, s'appuyant sur une importante statistique, trouve à peu près une équivalence (118 hommes contre 114 femmes).

TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE

La maladie débute en général dans les cinq premières années de la vie ; elle se manifeste très rarement après 25 ou 30 ans. D'ailleurs 75 % des sujets atteints meurent avant 25 ans.

On distingue classiquement plusieurs signes : cérébraux, oculaires, cutanés, viscéraux, endocriniens, osseux.

1) *Les signes cérébraux*, convulsions et troubles mentaux, sont les plus fréquents.

Les crises convulsives constituent souvent le signal d'alarme ; elles se retrouvent dans 80 % des cas. Elles débutent en principe au cours des deux premières années de la vie et peuvent se présenter sous toutes les formes : comitialité généralisée du type grand mal, petit mal, équivalents, crises localisées. Des signes de déficience mentale sont notés dans 70 % des cas, allant de la simple débilité à l'idiotie profonde.

Les lésions responsables, tubéroscléreuses, nodulaires ou diffuses, sont constituées, histologiquement, par des dysgénésies neuronales (cellules atypiques indifférenciées), une prolifération gliale polymorphé, des altérations cyto- et myélo-architectoniques. Elles siègent principalement dans le cortex cérébral, la substance blanche, les ganglions basaux, les parois des ventricules cérébraux (tumeurs ventriculaires). Elles peuvent se calcifier et devenir visibles aux rayons X.

2) *Les signes oculaires*, comparativement, sont rares. VAAS en

établit l'incidence à 8,5 %. Ces modifications, qui atteignent le fond de l'œil, déjà observées par KRABBE, ont été surtout bien décrites par VAN DER HOEVE sous le nom de phacome rétinien : elles se présentent sous la forme de petites intumescences, constituées par des formations gliales et situées au voisinage de la papille.

3) *Les signes cutanés* sont capitaux : retrouvés dans 60 à 70 % des cas, ils peuvent exister dès la naissance ; en général, ils apparaissent vers 8 ou 10 ans. Ils forment une gamme très variée de lésions. Les plus caractéristiques sont les *adénomes sébacés* décrits par PRINGLE : ils sont disposés symétriquement sur la face au pourtour de la pyramide nasale, dans les sillons naso-géniens, sur les joues, le menton, les paupières et le front ; ils se présentent comme de petites tumeurs de la taille d'une tête d'épingle à une lentille, multiples, globuleuses ou ne faisant qu'une discrète saillie, enchâssées dans le derme. Ces éléments sont de consistance ferme, de coloration jaunâtre ou brun-rouge, parfois marqués de fines télangiectasies. Ils présentent habituellement, chez la femme, une turgescence au moment des règles. Du point de vue histologique, il s'agit d'un tissu fibro-angiomateux avec hyper- ou hypoplasie des glandes sébacées. On décrit plusieurs variétés différentes de ces adénomes sébacés :

— variété blanche de Balzer, ou follicule pilo-sébacé en prolifération atypique ;

— variété dure de Hallopeau et Leredde, où domine le tissu fibreux.

Au pourtour des ongles, on trouve d'étranges petites tumeurs, décrites tour à tour par KOTHE (1903), HINTZ (1911) et BUSCH (1931), remarquées surtout par KÖENEN (1932) pour leur valeur diagnostique. Il s'agit de masses oblongues, grosses comme des grains de blé, fixées par une extrémité sur le sillon d'implantation de l'ongle. Il en existe une, parfois deux, sur un même ongle ; elles sont un peu plus fréquentes aux orteils qu'aux doigts. Anatomiquement, elles correspondent aussi à des angiofibromes.

En outre, la peau peut être le siège de *tumeurs fibromateuses*, les unes pédiculées et d'aspect flétri, molles, réalisant de véritables molluscum pendulum ; les autres étalées, infiltrantes, donnant des plaques granuleuses, fibroïdes dont la classique « peau de chagrin », de siège essentiellement lombaire.

D'autres anomalies cutanées peuvent être relevées : vitiligo, nævi non pigmentés, nævi pigmentés et verruqueux, taches « café au lait ».

M. GARCIN (1953) insiste sur la relative fréquence des *manifestations muqueuses* qui accompagnent la sclérose tubéreuse : hyperplasie des gencives, réalisant parfois une infiltration diffuse, parfois une infiltration nodulaire tumorale ; hypertrophie des papilles linguales, papillomes sur la langue.

4) *Les signes viscéraux et endocriniens* sont très importants et feront de notre part l'objet d'un long développement au chapitre suivant. Qu'il nous suffise de rappeler les localisations principales sous forme de tumeurs cardiaques (rhabdomyomes), tumeurs rénales (fibromyomes, lipomyomes, fibroangiomyomes, etc...), lésions pulmonaires, surrénales, pancréatiques.

5) *Les signes osseux* offrent également un grand polymorphisme : les modifications du squelette consistent en remaniements périostés, en processus d'ostéolyse et d'ostéo-sclérose. Elles se voient fréquemment au niveau des doigts : la radiographie y décèle des transformations kystiques.

6) *De multiples malformations ou troubles du développement* accompagnent habituellement la sclérose tubéreuse : microcéphalie, syringomyélie ou hydromyélie, hydrocéphalie ; spina bifida ; reins polykystiques ; persistance du trou de Botal, agénésie valvulaire ; polypose colique ; syndactylie, polydactylie ; oreilles malformées.

B - LOCALISATIONS VISCERALES ET ENDOCRINIENNES DE LA SCLEROSE TUBEREUSE

Nous nous sommes astreint à vérifier dans la mesure du possible tout ce qu'on a décrit au chapitre des lésions viscérales de la sclérose tubéreuse ; ceci nous a mis entre les mains une masse importante de documents, tous très valables. Encore ne sommes-nous pas certain de ne pas avoir oublié quelques auteurs !

Dans un premier chapitre très étoffé, nous retracerons historiquement l'évolution de nos connaissances dans le domaine très particulier des atteintes viscérales de la maladie de Bourneville. Nous

nous attarderons de temps à autre à quelque observation plus intéressante, bien étudiée, qui sera matière à un court développement. Dans un second chapitre, nous passerons en revue nos propres observations de sclérose tubéreuse.

I - ÉTUDE CHRONOLOGIQUE

Le terme de sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales n'est pas encore consacré que déjà l'accent est mis sur l'association possible, à cette maladie nerveuse, de lésions viscérales. En effet, la première description de l'affection date, nous l'avons dit, de 1862 : VON RECKLINGHAUSEN fait l'autopsie d'un nouveau-né, ce qui l'amène à découvrir d'une part des lésions curieuses de sclérose nodulaire de l'encéphale, d'autre part une tumeur rhabdomyomateuse au niveau du cœur.

De 1880 à 1900, BOURNEVILLE, seul ou en collaboration avec BONNAIRE et BRISSAUD, consacre de nombreuses études anatomo-pathologiques à la maladie qui va désormais porter son nom. Il s'intéresse avant tout aux modifications cérébrales, mais il n'est pas sans remarquer, au cours d'une dizaine d'autopsies pratiquées d'ailleurs surtout chez des enfants, la fréquence des lésions rénales, fréquence qui semble dépasser le cadre d'une coïncidence purement fortuite. Il est difficile de ne pas reproduire intégralement les propres termes employés par l'auteur pour décrire ces anomalies (1881) :

Enfant de 5 ans 1/2, sexe masculin. Idiotie congénitale et convulsions. Mort. Autopsie : îlots de sclérose tubéreuse ou hypertrophique des circonvolutions cérébrales.

Le rein gauche présente sur sa face antérieure plusieurs kystes séreux, transparents, lenticulaires ; à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen, on trouve une tumeur en saillie du volume d'un œuf de pigeon, de consistance ferme et d'une teinte blanc jaunâtre avec des arborisations vasculaires réparties à sa surface ; à ce niveau, la capsule est très adhérente. D'autres petits noyaux, de même aspect, se voient vers l'extrémité supérieure de l'organe, sur la même face. La coupe du rein décèle l'existence de nombreux kystes citrins du volume moyen d'un grain de chènevis et disséminés dans les deux couches du parenchyme, qui se montre anémié. Le noyau principal présente à la coupe un tissu diffus de teinte vineuse, dont les parties profondes sont particulièrement ramollies ; à la périphérie, il existe une couche encore résistante, d'aspect lardacé. Les deux autres tumeurs, de volume moindre, n'offrent pas trace de ramollissement et affectent une disposition cunéiforme.

Sur le rein droit, la décortication est assez facile et permet de constater l'existence de nombreux kystes séreux. Sur le bord convexe, vers le tiers moyen, on découvre une tumeur de même aspect que du

côté opposé, du volume d'une noisette. Au-dessus existe un kyste séreux, ayant les dimensions d'un haricot, dont la paroi est formée par des travées fibreuses blanchâtres et vasculaires. La coupe du rein met à découvert quelques kystes séreux lenticulaires et disséminés, moins nombreux que du côté gauche.

Ainsi, par une coïncidence plus remarquable encore, le rein s'est trouvé le siège de tumeurs kystiques et solides de même aspect et selon toute évidence de même nature dans les deux cas.

En même temps que BOURNEVILLE, d'autres auteurs signalent des lésions identiques : HENOCH, JÜRGENS, celui-ci découvrant aussi une intumescence à la pointe du ventricule gauche. CULLERRE relève un cas de cancer du foie ; SCARPATETTI, une tumeur volumineuse de la rate. Dans l'observation rapportée par SAILER, il est fait mention de lésions rénales bilatérales, de dégénérescence graisseuse des deux glandes surrénales, et de nombreux petits nodules à la surface du duodénum.

Après VON RECKLINGHAUSEN, c'est au tour de CESARIS-DEMEL, ROTHE, SEIFFERT, PONFICK, BONOME, CAGNETTO à décrire des rhabdomyomes du cœur. Après un nouveau cas dû à RIEDMATTEN, PELAGATTI s'essaie, un des premiers, à dégager les données du problème général lié à l'existence de ces lésions, qu'elles soient cardiaques ou rénales ; il énonce un principe particulièrement fécond en déclarant : « Il existe une connexion intime entre les lésions rénales et cardiaques, les adénomes et les lésions de l'encéphale, de sorte que les uns et les autres doivent être considérés comme des anomalies de conformation de l'organisme dépendant de troubles de la vie embryofœtale ».

L'observation communiquée par PERUSINI présente une particularité jusqu'alors inconnue : chez un enfant de 12 ans, épileptique et idiot, décédé de sclérose tubéreuse, l'autopsie révèle de multiples ulcérations digestives sur toute la longueur de l'intestin grêle, du côlon, du sigmoïde jusqu'au rectum. L'auteur note en même temps un développement extraordinaire de l'appendice ; il rappelle les constatations de MANOUILOFF, qui découvre chez une femme de 29 ans un utérus énorme, très dur, à la muqueuse considérablement épaissie, et des kystes ovariens droits.

Le malade de KIRPICZNIK est également intéressant : opéré pour tumeur rénale droite, il décède ; la vérification anatomique conduit à la découverte d'un sarcome du rein gauche avec des métastases miliaires des poumons, et nodulaires de la rate, du sinus piriforme, des ganglions rétropéritonéaux.

Ce sont les tumeurs rénales qui constituent la particularité essentielle des observations de BONFIGLI, MARCUSE, CHARDON et RAVIART, CAMPBELL, de MONTET et VOGT (1908).

Outre ces modifications du parenchyme rénal, les auteurs mettent souvent l'accent sur la fréquence du rhabdomyome du cœur. Nous n'en voulons pour exemple que les cas publiés par WOLBACH, ABRICOSSOFF, FOWLER et DICKSON. HORNOWSKI et RUDZKI décrivent très bien cette lésion :

On trouve un épaississement considérable sur une des valvules de la tricuspidé. Dans le muscle papillaire et, en général, dans le tissu musculaire du cœur droit, on remarque de petites néoformations pas plus grandes qu'une tête d'épingle, tranchant sur le milieu environnant par leur coloration un peu plus claire. Ce tissu néoformé se compose d'une trame de tissu conjonctif et de cellules typiques à noyau central, striées longitudinalement ou radialement, munies parfois d'un prolongement. Ces cellules ont été décrites par ABRIKOSOW, DEMAL, KOLISKA, PONFICK, VON RECKLINGHAUSEN, VIRCHOW, comme des cellules musculo-embryonnaires. Ce sont bien des rhabdomyomes congénitaux.

A plusieurs reprises, la littérature s'enrichit d'articles de fond traitant des multiples aspects sous lesquels peuvent se présenter les lésions viscérales de la maladie de Bourneville. Il faut citer à ce propos les excellentes remarques de BABONNEIX, et l'effort de récapitulation de FISCHER, qui rapporte d'ailleurs huit observations personnelles comportant : tumeurs ou kystes des reins, polypose intestinale et rectale, adénomes thyroïdiens.

Parmi les cas isolés qui continuent de paraître, on citera ceux de JONAS (rhabdomyomes multiples du cœur), HARBITZ (hémangio-fibro-liposarcome rénal droit avec nodules hépatiques), BUNDSCHUH (rhabdomyomes cardiaques et tumeurs kystiques rénales).

En 1913, BÖHM nous donne un compte rendu détaillé à propos de l'une de ses malades : une femme de 33 ans, très oligophrène, fait une éclampsie et meurt.

A la vérification anatomique, on trouve au niveau du cerveau des lésions caractéristiques de sclérose tubéreuse. Mais il existe aussi un nodule adénomateux thyroïdien gauche, des polypes du grêle (du type angiome caverneux à la coupe), des nodules du foie, des tumeurs léiomyomateuses et myolipomateuses rénales ; la paroi du ventricule gauche renferme une masse graisseuse tenant à la fois du lipome et du rhabdomyome ; l'utérus présente également quelques petites masses tumorales. Enfin l'auteur cite l'existence de bulles ou de kystes (?) dans les poumons.

Riche également est le tableau anatomique que KAWAMURA dresse pour un jeune enfant dont il peut faire l'autopsie : un diverticule

œsophagien, un rhabdomyome du cœur, plusieurs nodules dans les reins, une polypose rectale, une tumeur pancréatique microscopique.

Outre les classiques anomalies de l'appareil urinaire et du muscle cardiaque, BERG signale, à son tour, de petites tumeurs pulmonaires, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un grain de chanvre, et une masse rectale. L'observation 1 de KUFs (1913) est pleine d'intérêt : il y est fait mention de tumeurs utérines sous-séreuses, grosses comme des noisettes ; les ovaires renferment des kystes du volume d'un œuf de pigeon, qui correspondent, en réalité, à autant de surrénales accessoires ectopiques.

Si le rhabdomyome accompagne la sclérose de Bourneville dans un grand nombre de cas (63,6 % selon une statistique établie en 1914), on peut aussi découvrir différentes anomalies congénitales : cardiopathie complexe (SCHUSTER), agénésie du rein et de l'uretère droits (MÖNCKEBERG), sténose serrée de l'artère pulmonaire (REHDER).

En même temps (1918), BABONNEIX en France, HANSER en Allemagne, font le bilan des multiples constatations établies au sujet de la sclérose tubéreuse ; ils esquissent et discutent différentes hypothèses pathogéniques que nous retrouverons plus tard.

La maladie continue, les années suivantes, à passionner autant les esprits, puisque de nouvelles observations avec étude anatomique voient le jour dans différents pays. Citons, entre autres, celles de VAN DER HOEVE (*cas 1* : phacome oculaire, tumeur thyroïdienne, petite malformation du pôle inférieur des reins ; *cas 2* : tumeurs et kystes rénaux), de KAUFMANN (*cas 1* : rhabdomyome multinodulaire du cœur ; *cas 2* : rhabdomyome cardiaque + tumeurs rénales), de MITTASCH (3 cas de tumeurs et kystes du rein, avec rhabdomyome, et un angioliipome du foie), de VOLLAND (*cas 23* : atteinte du cœur et des reins ; *cas 24* : tumeurs dans les deux reins). Ce dernier auteur cite WEINERT qui trouve chez un jeune soldat atteint de sclérose tubéreuse de petites formations tumorales kystiques dans les reins, des fibromyomes dans les poumons, et de nombreuses néoformations dans le système lymphatique de l'intestin grêle.

HYMAN décrit un hypernéphrome, opéré et suivi sans récurrence pendant 3 ans. FREEMAN découvre une masse rénale nodulaire jaunâtre chez sa jeune malade de 6 ans.

La série publiée par STEINBISS en 1923 est impressionnante : il fait l'autopsie de 6 patients présentant tous une maladie de Bourneville :

Cas 1 : Garçon de 5 ans, idiot et épileptique. A la pointe du cœur, à cheval sur les deux ventricules, on trouve une petite tumeur ; il en existe aussi dans le ventricule droit. Nombreuses tumeurs rénales.

Cas 2 : Garçon de 8 ans, épileptique. Masse irrégulière à la pointe du ventricule gauche. Nombreuses tumeurs des reins.

Cas 3 : Garçon de 10 ans, idiot et épileptique. A la surface de l'endocarde de la cavité ventriculaire gauche, il existe de très nombreuses formations, grosses comme des têtes d'épingle ; les reins sont remplis de tumeurs caractéristiques.

Cas 4 : Garçon de 16 ans, idiot. Tumeur à cheval sur le septum musculaire interventriculaire. Nombreuses masses tumorales au niveau des deux reins.

Cas 5 : Homme de 21 ans, épileptique. Deux masses dans le cœur droit. Nombreux kystes dans les deux reins.

Cas 6 : Homme de 35 ans, épileptique. Cœur macroscopiquement normal, mais rhabdomyome à l'examen histologique. Une masse unique dans le rein.

La plus grosse tumeur cardiaque observée dans cette série mesurait 1,3 cm × 1 cm × 0,7 cm.

Ce sont des constatations similaires qui ressortent du tableau dressé par LIND, à propos de 8 contrôles anatomiques :

1	sexe féminin	24 ans	Sténose mitrale, induration pulmonaire, tumeurs rénales.
2	sexe féminin	35 ans	Ovaires petits et lisses, ganglions mésentériques calcifiés.
3	sexe masculin	47 ans	Petit cœur, tumeurs rénales.
4	sexe féminin	26 ans	Tumeurs rénales.
5	sexe masculin	16 ans	Sténose mitrale, infarctus splénique, tumeurs rénales.
6	sexe masculin	7 ans	Tumeurs rénales.
7	sexe masculin	4 ans	Myxome du septum cardiaque, tumeurs rénales.
8	sexe masculin	13 ans	Athérome aortique.

Cependant, SCHOB reste très classique en signalant dans un cas personnel la découverte d'un rhabdomyome cardiaque de la taille d'une lentille, et de tumeurs et kystes rénaux de différents volumes. Pour KUFs (1927), la particularité est dans la mise en évidence d'une tumeur rénale mixte d'un type rare et très particulier : il la qualifie d'angiocavernolipoléoïomyosarcome. Quelques observations isolées sont encore publiées par BOLSI, DINO, DE BENEDETTI (rhabdomyome rénal), FERITZ (hamartome du rein + polyposose intestinale), BERGER et VALLÉE (kystes rénaux et rhabdomyomatose infiltrante du cœur), YATER (mêmes constatations).

Arrêtons-nous quelques instants aux constatations faites par CREUTZFELDT :

1^{re} observation : Mort après exérèse d'un rein droit blastomateux. La vérification anatomique est instructive : lésions cérébrales de sclérose tubéreuse ; blastome rénal gauche gros comme une tête d'enfant ; masses lipoblastomateuses du foie et du cœur ; multiples adénomes des surrénales ; noyaux myomateux dans l'utérus ; kystes des deux ovaires et kystes séreux du ligament large gauche ; noyaux colloïdes dans le lobe thyroïdien gauche ; hypertrophie du pylore.

2^e observation : Multiples lipomes et fibromyomes des reins.

Parmi les atteintes cardio-vasculaires, CRITCHLEY et EARL isolent un cas de sténose isthmique de l'aorte ; ils précisent en outre dans deux cas l'existence de périthéliomes rénaux. LAZAR est frappé par l'existence, chez un de ses malades, d'un syndrome adiposogénital.

LUDO VAN BOGAERT trouve chez sa malade, décédée à 31 ans en état de mal épileptique, une tumeur cérébrale gauche du volume d'une mandarine (spongioblastome multiforme), une grosse tumeur du rein gauche (hypernéphrome) et une lithiase vésiculaire. Etudiant avec DUWE une famille de sclérose tubéreuse de Bourneville, il trouve deux exemples de maladie kystique des reins.

VAN BOUWDIJK BASTIAANSE rapporte le cas d'un malade opéré de l'estomac : exérèse d'une tumeur gastrique de la grosseur d'une pomme ; au point de vue histologique, il s'agit d'une tumeur mixte.

Après les observations de KUCHENMEISTER (entre autres, localisation vésicale), de COOK et MEYER (maladie polykystique des reins avec lipomatose), de CAROL et VAN HEUSDEN, on insiste à nouveau sur la fréquence du rhabdomyome cardiaque : O'FLYNN et MACKAY ; FABING (jumelles atteintes toutes deux de maladie de Bourneville, et dont l'une présente des troubles de l'excitabilité et de la conduction

cardiaque, avec un rein droit bifide); HUEPER (dégénérescence graisseuse du foie, kystes rénaux à contenu clair, formations rhabdomyomateuses du myocarde, malformations pancréatiques); RASO, qui fait, en langue italienne, une excellente revue sur les phacomatoses, à cette occasion.

Chez un nourrisson de 9 mois, STEWART trouve au niveau du cœur une tumeur ferme de siège apexien, avec quelques autres petites masses à proximité; les reins renferment de nombreux kystes corticaux. De même, MARCHAND, BRISSOT et MAILLEFER donnent un compte rendu détaillé de l'autopsie d'un enfant de 6 ans :

Le muscle cardiaque est mou; il existe une couronne blanchâtre, épaisse de plusieurs millimètres au niveau de l'embouchure des veines pulmonaires, dans l'oreillette gauche et au niveau du sillon auriculo-ventriculaire. C'est un tissu blanchâtre, semblable, de la grosseur d'une noisette, qui se trouve à la pointe du cœur, inclus dans le tissu musculaire.

La surface des deux reins est parsemée de petits noyaux blanchâtres, allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une noisette; un certain nombre d'entre eux font hernie sous la capsule; la plupart sont situés dans la couche corticale.

LABATTE (1939) rapporte le cas d'un nouveau-né mort en trois heures en état de cyanose et asphyxie; on percevait un souffle cardiaque systolique. La vérification anatomique montre une sclérose tubéreuse du cerveau et de nombreuses autres anomalies :

Deux tumeurs rhabdomyomateuses cardiaques, et des tumeurs multiples dans le ventricule droit et le septum interventriculaire; une malformation cardio-vasculaire congénitale avec défaut septal des oreillettes, hypoplasie de l'aorte, sténose mitrale, dilatation de l'artère pulmonaire et canal artériel, valvule aortique bicuspidé, oreillette et ventricule gauches rudimentaires.

A cette occasion, il dresse le tableau complet des observations de maladie de Bourneville compliquées de rhabdomyome cardiaque : il en totalise 29, auxquelles s'ajoutent d'autres types de tumeurs cardiaques, et bien entendu des anomalies, rénales ou autres.

Etudiant le problème général des tumeurs rencontrées dans la sclérose tubéreuse, BABONNEIX en propose une classification, tenant compte de l'atteinte diffuse des différents feuillettes de l'organisme.

Dans sa thèse consacrée aux aspects cliniques de la maladie, CARON réserve une large part aux déterminations viscérales, en reconnaissant que, trop souvent, elles sont du domaine de la vérification anatomique.

On assiste à un renouveau de la question, lorsque BERG et VEJLENS attirent l'attention sur une manifestation pratiquement passée inaperçue jusqu'alors : la maladie kystique du poumon. Deux exemples leur en sont fournis dans une même famille :

1^{er} cas : Femme de 32 ans, sclérose tubéreuse de Bourneville.

Histoire clinique de pneumothorax spontané à bascule, avec modifications radiologiques : image en mailles de filet au début de l'évolution et, deux ans plus tard, juste avant la mort, aspect en rayon de miel avec de nombreuses petites cavités.

A l'autopsie, *les deux poumons* présentent un aspect tout à fait étrange, rappelant celui d'un rayon de miel (concordance avec la radiologie). D'une façon diffuse, la coupe est parsemée de petites cavités arrondies, de la grosseur d'un pois au maximum, contenant de l'air ou, exceptionnellement, un liquide clair séreux. Quelques-uns de ces kystes sont revêtus d'un épithélium ciliaire bronchique, cylindrique ou cubique ; la grande majorité ne présente aucun revêtement épithélial. Les parois kystiques sont constituées en majeure partie de tissu conjonctif, contenant de nombreuses cellules présentant l'aspect de cellules musculaires lisses. Ces cellules sont rangées en bottes et en faisceaux, formant des groupements d'allure tumorale, dont la structure rappelle celle des myomes.

Chacun des reins est entièrement enrobé dans une conglomération de tumeurs partiellement soudées entre elles, de couleur gris blanc, dont la grosseur va d'un pois à une prune et plus, de consistance ferme. A la coupe, le parenchyme rénal est littéralement rempli de tumeurs similaires, grosses comme des pois. Ces tumeurs intra- et pararénales ont, dans l'ensemble, un aspect uniforme, et sont formées de tissu musculaire embryonnaire lisse, ordonné — comme dans un myome ordinaire — en faisceaux entrecroisés de fibres musculaires. De petits lipomes, ou des malformations leur ressemblant, sont intercalés dans ce tissu myomateux et on en trouve également dispersés sans ordre dans tout le parenchyme rénal. Il s'agit de ce que l'on décrit habituellement sous le terme de tumeurs multiloculaires bénignes (léiomyomes, lipomes, lipoléiomyomes, etc...).

La rate contient une tumeur assez bien délimitée, grosse comme un œuf : c'est un splénome formé par les cellules réticulaires ovales ou fusiformes de la pulpe splénique. Il faut rappeler que le splénome est communément considéré comme intermédiaire entre la tumeur et la malformation.

— *Les capsules surrénales et les ovaires* sont atrophiques.

2^e cas : Femme de 30 ans, sœur de la première malade.

Sclérose tubéreuse, également. Altérations pulmonaires kystiques bilatérales étendues, du même type.

Après cette très complète observation que l'on doit considérer comme princeps, on assiste à la publication de cas semblables dans différents pays :

C'est une maladie kystique des poumons et une tumeur rénale mixte maligne (lipomyoangiosarcome bilatéral), signalées par Dos SANTOS et WOHLWILL ; BERG et ZACHRISSON font un bilan anatomique précis de trois observations ; un cas de myomatose diffuse avec dilatation kystique généralisée des alvéoles et des bronchioles est rapporté par ROSENDAL ; DE FINE LICHT, puis SAMUELSEN relatent chacun un cas semblable. WARREN et WARVI ont la possibilité d'étudier en détail les viscères d'une femme de 26 ans décédée des suites d'un pneumothorax survenu spontanément sur une maladie kystique congénitale des poumons : il s'agit en fait d'une sclérose tubéreuse à la fois pulmonaire et cérébrale avec, d'ailleurs, léiomyome ovarien et vestiges mésenchymateux intrarénaux.

Le diagnostic de tumeur rénale droite est établi « in vivo » par MOOLTEN : en cherchant l'origine d'une hématurie chez sa malade, l'auteur pratique une pyélographie qui montre une dilatation considérable des calices et du bassinet droits ; le calice du pôle rénal inférieur est remplacé par une large cavité arrondie. Au cours de l'intervention, on découvre effectivement une tumeur ovoïde à la partie antérieure du pôle inférieur du rein droit, de couleur jaune blanc, faite d'un tissu d'origine mésenchymateuse ; elle est classée comme hamartome. Dans des circonstances voisines, FROUG, examinant une patiente comitiale et porteuse d'adénomes sébacés du visage, met en évidence une masse douloureuse de la fosse lombaire gauche ; le rein apparaît à la fois ptosé et tumoral à la pyélographie rétrograde. Après néphrectomie, l'analyse histologique révèle un liposarcome.

HILLMAN, faisant l'autopsie d'un enfant de 21 mois mort par empoisonnement, est amené à reconnaître au niveau du cœur de nombreux petits rhabdomyomes disséminés. Il cite les cas de LARSON et LIDBECK (2 rhabdomyosarcomes), de LARSON et SHEPPARD (rhabdomyome cardiaque et lésions rénales kystiques), de WEGMAN et EGBERT (flutter auriculaire avec bloc par rhabdomyome). NORMAN et TAYLOR découvrent, pour leur part, une grosse déformation du ventricule gauche avec diverticule congénital revêtu de tissu endocardique normal ; il existe néanmoins une infiltration rhabdomyomateuse histologique.

Grâce à un effort bibliographique considérable, VAAS estime avoir pu rassembler au moins les trois quarts de tous les cas de sclérose tubéreuse publiés dans le monde ; il dispose ainsi de 463 documents dont la plupart sont analysés pour en retenir les signes viscéraux intéressants. L'auteur note dans ses résultats :

68 tumeurs des reins,	2 tumeurs de l'ovaire,
4 tumeurs surrénales,	24 tumeurs du cœur,
8 tumeurs thyroïdiennes,	6 tumeurs utéro-vaginales,
4 tumeurs hépatiques,	2 tumeurs ovariennes,
2 tumeurs du mésentère,	1 tumeur intestinale,
1 tumeur du rectum,	1 tumeur pulmonaire,
2 tumeurs de l'estomac,	1 tumeur splénique.

En 1943, ROSS et DICKERSON nous font part de leur expérience, fondée sur l'étude de 25 malades atteints de sclérose tubéreuse. Les lésions rénales leur paraissent moins fréquentes qu'il n'est dit habituellement. Une urétéropyélographie est pratiquée 17 fois et donne les résultats suivants :

- 8 images normales,
- 4 images d'élargissement du bassinet,
- 2 images d'augmentation de volume des reins avec déplacement des calices,
- 9 images de double uretère sans autres anomalies.

Cinq de ces 25 patients sont morts, dont 1 par insuffisance rénale. Finalement, trois vérifications anatomiques seulement peuvent être pratiquées :

Cas 1 : Femme de 19 ans.

Dans la cavité abdominale se trouve une masse étendue verticalement, du rebord costal droit à la crête iliaque, et horizontalement, du flanc droit à la ligne médiane. Cette masse est solide, irrégulière et composée de multiples petits nodules jaunes. Une masse similaire, mais plus petite, se trouve dans l'hypocondre gauche. Les deux tumeurs sont comme incorporées aux reins et les remplacent. Histologiquement, il s'agit de myoangioliopofibrome néoplasique (identique à ceux rapportés dans la littérature à ce sujet).

Cas 2 : Femme de 29 ans.

Les deux reins sont très augmentés de volume (droit : 800 g ; gauche : 550 g). Leur surface est ferme, irrégulière, nodulaire, jaunâtre. Les glandes surrénales semblent noyées dans ces masses, qui correspondent à la structure d'un rhabdomyome.

Cas 3 : Garçon de 4 ans.

Le rein gauche renferme de nombreux kystes à liquide clair ; à son pôle supérieur se trouve une masse de 2 cm de diamètre qui, à la section, s'étale légèrement, de couleur jaune pâle. A la surface du rein droit, on trouve de nombreux petits kystes séreux de 2 mm environ. Histologiquement : rhabdomyome.

ACKERMANN nous présente le cas d'un malade traité pour tuberculose pulmonaire sur la foi d'un diagnostic purement radiologique : dessin en gâteau de miel dans les deux champs, tractus fibreux avec des nodules aux intersections, nombreuses zones aréolaires de type polykystique. Là aussi survient un pneumothorax spontané. Il s'agit en fait d'une forme pulmonaire de sclérose tubéreuse.

BATCHELOR et MAUN, critiquant la notion histologique du terme de « rhabdomyome congénital », proposent la dénomination de « tumeur nodulaire congénitale glycogénique du cœur ». A leur suite, de nouveaux cas se font jour. Parmi eux, citons celui de DURAS, concernant l'observation d'un cœur globuleux, probablement dû à une myocardie par rhabdomyome ; DOLLFUS, THIÉBAUT, DAUM et WOLINETZ découvrent, chez leur malade, une voûte palatine ogivale, une ébauche de fissure du voile du palais, et un souffle cardiaque systolique discret de base, transversal, témoignant peut-être aussi d'une malformation. PRATT-THOMAS, au cours de l'autopsie d'un prématuré, constate l'existence d'une énorme tumeur apexienne cardiaque, complétée de deux nodules de la base ; il existe, en outre, de petites tumeurs à la surface des reins.

DICKERSON insiste, de son côté, sur la fréquence des lésions rénales ; il nous donne, pour ses deux malades, un compte rendu anatomique probant :

1) Garçon de 10 ans :

La surface des deux reins est parsemée de quelques petites tumeurs jaunes, variant de 0,3 à 1,5 cm de diamètre. Au pôle supérieur du rein droit, il en existe une plus grosse ; il y a en outre deux petits kystes sous-capsulaires dans le rein gauche, et à l'intérieur du parenchyme on découvre un nodule tumoral d'environ 1 cm de diamètre. Histologiquement, il s'agit de rhabdomyomes rénaux.

2) Femme de 29 ans :

Les deux reins sont considérablement augmentés de volume ; l'image anatomo-pathologique correspond à celle d'un rhabdomyome avec dégénérescence graisseuse extensive.

Pour FISH et McLAUGHLIN, au cours de la maladie de Bourneville, il existe une atteinte néoplasique rénale dans 80 % des cas.

A l'appui de cette affirmation, les auteurs rapportent une observation qui se caractérise par la nature maligne de la lésion rénale :

Une jeune femme de 24 ans, présentant des stigmates de sclérose tubéreuse, consulte pour douleur abdominale, fièvre et anémie. L'urographie intraveineuse montre un allongement des calices et une hydro-néphrose droite. Intervention : tissu rénal farci de nombreux nodules ; le rein pèse 1.400 g. Néphrectomie. Il s'agit d'un liposarcome, tumeur rare, dont 10 cas seulement ont été rapportés, parmi lesquels 6 chez des malades atteints de la phacomatose de Bourneville. La malade présentait aussi un souffle cardiaque (éventualité d'un rhabdomyome).

REZZA communique un cas très voisin : nombreux kystes et nodules rénaux, avec tumeur rhabdomyoangiolipomateuse du cœur.

Les auteurs scandinaves, BERG et NORDENSKJÖLD, reprennent le problème des localisations pulmonaires de la sclérose tubéreuse, en étudiant sur le plan anatomique l'observation n° 2 déjà vue sous l'angle clinique par BERG et VEJLENS en 1939, et caractérisée par une maladie micropolykystique des poumons et un élargissement du pôle rénal supérieur gauche. Par la suite, on est amené à pratiquer l'exérèse d'une tumeur myomateuse et angiomateuse de la cloison recto-vaginale. Il survient un pneumothorax spontané et, plus tard, un exitus.

A l'autopsie, on note une structure rénale interne normale, mais les reins sont parsemés à leur surface de tumeurs gris jaune, de la taille d'un grain de riz ou d'un grain de maïs. Les sommets pulmonaires sont remplis de kystes dont la taille varie d'une tête d'épingle à un gros pois ; les ovaires sont fibrosés.

A partir de 1944, l'école lyonnaise inscrit à son compte de nombreux travaux sur la sclérose tubéreuse de Bourneville. La thèse de COUTURE, à propos d'un cas de cette maladie, envisage les différents aspects cliniques de l'affection ; une importante partie est consacrée à l'étude des manifestations viscérales et des malformations susceptibles d'être rencontrées. DECHAUME, GIRARD, KOHLER et THÉVENIN pensent pouvoir expliquer l'ubiquité et les caractères anatomiques si variés des lésions neuro-ectodermiques et viscérales de la maladie par un trouble congénital unique et polyvalent, peut-être de nature vasculaire. L'aspect clinique en est illustré par l'observation de PALIARD, PLAUCHU, GALY et PAPILLON :

Femme de 39 ans :

Hémoptysie.

La radiographie du poumon montre une image kystique en nid d'abeille au niveau du lobe supérieur gauche. Les contours des kystes

sont polycycliques, les cavités sont de taille variable, les parois sont minces. Du côté droit, il existe dans la partie moyenne du champ des images kystiques cerclées d'un fin liseré; les images ne sont pas circulaires, mais ovales avec des lignes de refend; elles sont postérieures sur le tomogramme. Il existe des adénomes de Pringle à la face, des saillies unguéales de Kœnen. Aucune tumeur cardiaque ou rénale décelable.

Ces images sont cependant assez différentes de celles signalées par les auteurs scandinaves : images miliaires (les opacités micronodulaires étaient dues aux images de pneumonie interstitielle, les clartés inter-nodulaires aux ectasies broncho-alvéolaires).

Cette maladie débutant à l'âge adulte, est progressive, avec augmentation de volume des kystes sur les clichés successifs et accentuation du dessin réticulaire.

La même observation revient en discussion dans un article intitulé : « Localisations pulmonaires kystiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville », et signé par PALIARD, PLAUCHU, GALY, MARTIN-NOEL et EMERY, où les auteurs envisagent la possibilité de formes pulmonaires pures de la maladie, ce qui pourrait être le cas pour les observations de VON STÆSSEL, de KERLEY, SHORE et YOUNG, de NOLTE. Cette hypothèse ne peut cependant être affirmée. La synthèse de cette question épineuse est le sujet de la thèse de LYONNET (1947).

OSWALD et PARKINSON suivent une patiente de 31 ans, atteinte de dyspnée depuis cinq ans : elle présente des adénomes sébacés, des fibromes sous-unguéaux, un souffle cardiaque diastolique, des reins palpables et un aspect réticulé diffus des deux poumons. L'urographie intraveineuse révèle une tumeur du rein gauche. Le cas rapporté par INGLIS est, aussi, du même type : une malade est traitée pour hémoptysie récidivante et dyspnée progressive. Elle meurt dans un tableau d'asphyxie : l'autopsie démontre l'existence d'un pneumothorax droit avec poumon polykystique, renfermant parfois de petits nodules.

Dans l'observation d'ENGLISH : sclérose tubéreuse et souffle systolique de pointe, il est difficile de trancher entre une anomalie cardiaque congénitale ou acquise (rhumatismale, par exemple). Par contre, l'examen anatomo-clinique d'un nourrisson de 5 mois apporte à MONACI et WEBER la preuve d'un rhabdomyome multiple du cœur.

Les lésions mises en évidence chez le patient de BUDENZ sont

rares : l'apparition d'hémorragies rectales profuses conduit à découvrir des polypes très nombreux du côlon, au point d'imposer une colectomie.

RAMADE insiste, dans sa thèse consacrée à l'étude de la maladie de Bourneville chez le nourrisson, sur la fréquence de l'atteinte cardiaque, fréquence qui règle en même temps le pronostic : la tumeur rhabdomyomateuse est une cause de mortalité précoce.

Sous l'inspiration de M. DEBRÉ, THONY passe en revue environ 500 cas de sclérose tubéreuse : il relève ainsi 141 fois une atteinte rénale (28 %) ; 83 fois une localisation cardiaque ; il en discute les aspects cliniques et anatomo-pathologiques. DEBRÉ, THIEFFRY, MOZZICONACCI, BARGETON et RAMADE diagnostiquent des tumeurs rénales bilatérales chez un enfant de 3 ans, comitiale depuis l'âge de 6 mois ; il présente, en outre, un phacome oculaire et des calcifications suprasellaires. Une biopsie établit la nature polykystique des masses rénales.

Un malade de Kufs est porteur d'un adénome thyroïdien ; un autre est atteint d'une tumeur rénale de la taille d'une noisette (tumeur mixte). Nous restons sensiblement dans le même domaine avec le rapport de PRESTHUS :

Cas 1 : Garçon de 4 ans.

Meurt de sclérose tubéreuse. A l'autopsie, on découvre des kystes et des nodules dans les reins, de la taille d'un grain de chènevis à celle d'une noix. Histologiquement, il s'agit d'angiolipofibroléiomyoadénome.

Cas 2 : Homme de 35 ans.

Découverte de kystes et angiolipofibroléiomyoadénomes rénaux.

Cas 3 : Fille de 14 ans.

Des lipomes sont trouvés dans les reins, mais il n'existe aucune tumeur de type mixte.

SALUSTRI (1954) met également en évidence une atteinte rénale dans le cas qu'il rapporte : nombreux nodules, parfois volumineux, et kystes à contenu sirupeux, colloïdal ; mais il signale une localisation intestinale concomitante ; le côlon transverse et le côlon descendant sont farcis de masses tumorales.

INGLIS s'intéresse à nouveau à la sclérose tubéreuse pour nous présenter un jeune enfant porteur à la fois d'une maladie polykystique rénale et de tumeurs rénales : cette association ne lui paraît pas fortuite ; il l'explique par l'intervention d'un même facteur responsable.

Avec l'observation de FISCHER, nous retrouvons des manifestations urinaires :

Femme de 32 ans, sclérose de Bourneville.

À l'autopsie, il existe des tumeurs multiples au niveau des deux reins, de la taille d'un pois ; elles atteignent aussi le bassinet et l'uretère droits ; elles sont surtout lipomateuses. Les ovaires ont subi tous deux une dégénérescence kystique. Dans les poumons, outre un processus broncho-pneumonique, on décèle une néoformation diffuse angiofibromateuse et angiomateuse qu'on retrouve d'une façon à peu près identique au niveau du foie.

Ce sont 4 cas personnels de sclérose tubéreuse à forme pulmonaire qui sont rapportés ensuite par DAWSON, sur une série de 72 observations de maladie de Bourneville :

Cas 1 : Femme de 30 ans.

Quatre épisodes de douleurs thoraciques. Apparition d'hémoptysie, découverte d'un pneumothorax spontané gauche. Dans les antécédents : crises comitiales brava-jacksoniennes. Stigmates cutanés de sclérose tubéreuse. La radiographie thoracique montre dans les deux champs pulmonaires une image en mailles de filet : aucune cavité kystique sur les tomographies. Urographie intraveineuse : gros reins, avec déformation des cavités excrétrices droites. Anomalies des ondes T à l'E. C. G. (rhabdomyome ?).

Second épisode hémoptoïque à l'occasion d'un nouveau pneumothorax gauche spontané, mais régressif. Puis pneumothorax droit, suffocant ; atélectasie droite totale et entretien d'une fistule broncho-pleurale. Thoracotomie exploratrice : nodules miliaires, gros au maximum comme des lentilles, sur le poumon. Les biopsies montrent un aspect spongieux du parenchyme, avec formations kystiques microscopiques.

Cas 2 : Homme de 38 ans.

Sclérose tubéreuse avec troubles mentaux et épilepsie. Gros rein gauche à surface fortement irrégulière. Image en réseau dans les deux champs pulmonaires, bien visible sur le tomogramme, avec transformation kystique dans une moitié du champ droit.

Cas 3 : Femme de 41 ans.

Adénomes sébacés de Pringle. Troubles respiratoires depuis trois ans. Images pulmonaires suivies dans leur évolution : infiltrat homogène, puis aires translucides de 1 à 3 mm ; petits kystes ou petites bulles d'emphysème ; enfin kystes de 5 mm de diamètre. Deux pneumothorax spontanés surviennent l'un après l'autre, le deuxième entraînant l'exitus.

Autopsie refusée par la famille.

Cas 4 : Femme de 50 ans.

Sclérose tubéreuse. Rein droit énorme, à surface bosselée, découvert cliniquement : confirmation par urographie. La radiographie pulmonaire montre une image lobulée circonscrite de 3 cm de diamètre

dans le segment antérieur du lobe moyen, sans réticulation ni aspect kystique. Sur les tomographies, masse tumorale dense. Thoracotomie exploratrice : exérèse d'un adénome à tendance acineuse, mucipare.

A l'occasion de ces quatre cas, l'auteur fait une revue de la littérature pour constater la très nette prédominance dans le sexe féminin de ces malformations pulmonaires, et la fréquence du pneumothorax spontané.

En suivant l'observation de SILVERSTEIN et MITCHELL, nous retrouvons sensiblement le même tableau clinique, à quelques variantes près :

Une jeune femme de race noire, âgée de 25 ans, présente de la dyspnée et des douleurs thoraciques. Elle signale des convulsions dans l'enfance. Le cliché pulmonaire montre une miliaire très importante, bilatérale, surtout aux bases. On évoque une sarcoïdose. Six mois plus tard, on pratique une hystérectomie pour hyperménorrhée : le diagnostic post-opératoire est celui de léiomyome utérin avec polype de l'endomètre. On découvre aussi un phacome rétinien. Brusquement s'installe un pneumothorax droit. Au cours des investigations, on met en évidence deux gros reins et une tumeur au pôle supérieur de chaque rein. Il existe quelques lésions cutanées du type rencontré dans la sclérose tubéreuse. Au bout de trois mois, pneumothorax gauche et mort ; pas d'autopsie.

Les auteurs estiment qu'il s'agit d'une maladie kystique congénitale évolutive avec myomatose diffuse pulmonaire.

Les lésions cardiaques de l'épiloïa reviennent à l'ordre du jour avec CROME, qui en publie deux cas :

1^{er} cas : Garçon de 14 ans.

Examen anatomique : cœur volumineux, 202 g. Lipomatose externe pénétrant à travers la pointe du cœur jusque dans le myocarde. Le ventricule gauche est hypertrophié. L'endocarde est épaissi dans l'oreillette gauche, près de la surface ventriculaire gauche du septum interventriculaire et aussi jusque sur les cordes tendineuses de la valvule mitrale.

Un nodule ovalaire, ferme, de 8 mm × 5 mm, se projette dans le ventricule droit depuis l'endocarde. Il s'agit d'un rhabdomyome.

2^e cas : Fillette de 4 ans.

Examen anatomique : très nombreux nodules lipomateux sous l'épicarde. La surface endocardique de l'oreillette gauche et du côté gauche du septum interventriculaire est épaissie et opaque (fibro-élastose). Une zone de tissu induré, fibreux, remplace l'endocarde, les colonnes charnues et la portion ventriculaire gauche de l'apex. L'histologie révèle l'existence de grappes cellulaires et de nodules rhabdomyomateux. A la surface des reins, se rencontrent quelques petits kystes de 2 mm de diamètre : endothéliofibromes.

Partant de ces données et de celles, nombreuses, antérieurement publiées, CROME regroupe dans un tableau synthétique les lésions accompagnant et caractérisant la sclérose tubéreuse.

<i>Cerveau</i>	<i>Peau</i>	<i>Cœur</i>	<i>Reins</i>	<i>Os</i>
Sclérose tubéreuse.	Adénomes sébacés.	Rhabdomyome.	Tumeur mixte bénigne.	Nodules périostés.
Gliome, etc...	Peau de chagrin.	Lipome.	Tumeur rarement maligne, sarcome, épithéliome.	Ostéoporose.
	Taches café au lait, etc...	Fibrome.	Reins polykystiques.	Kystes.
		Fibro-élastose.	Tératomes.	
<i>Œil</i>		<i>Poumons</i>		
Phacome.		Kystes congénitaux.	<i>Thymus</i>	
		Adénomes.	<i>Thyroïde</i>	Spina bifida.
		Cellules alvéolaires.	<i>Rate</i>	Syndactylie
			<i>Duodénum</i>	Polydactylie.
			Hémangiome.	

Au cours de ces trois dernières années, de nouvelles observations anatomo-cliniques de formes viscérales de sclérose tubéreuse viennent s'ajouter à la liste déjà longue que nous venons de résumer. C'est ainsi que PAGENSTECHER découvre un rhabdomyome multiple du cœur et de nombreux kystes rénaux de 3 à 8 mm de diamètre chez un jeune enfant de 2 ans ; dans la famille, un grand-père est décédé de « troubles rénaux » non précisés, et un frère a présenté un splénome et une nécrose aiguë du pancréas. Dans le cas de BILLY (thèse Toulouse, 1955), une urographie montre une dilatation anormale de l'uretère gauche et une absence d'imprégnation des calices secondaires du calice supérieur droit, évoquant une agénésie ou quelque autre malformation dont la sclérose tubéreuse est prodigue.

Etudiant une forme familiale de maladie de Bourneville, JORDAN trouve, dans un cas, une maladie cardiaque congénitale.

La malade d'ARRICHI (femme de 50 ans) présente, à la fois, des excroissances muqueuses sur la langue, des adénomes sébacés du type Balzer-Ménétrier, des molluscum pendulum cutanés nombreux, des troubles neuropsychiques avec équivalents comitiaux, une calci-

fication de l'épiphyse. Au niveau du poumon droit, il existe une graille du tiers supérieur avec image de condensation fibro-rétractile supra-hilaire, de nature non tuberculeuse.

BRUWER, KIERLAND et SCHMIDT sont également les témoins d'une observation avec lésions pulmonaires spécifiques :

Femme de 48 ans, stigmates cutanés de sclérose tubéreuse (adénomes sébacés + fibromes sous-unguéaux) sans troubles mentaux. Après un influenza compliqué de pleurésie, la malade continue à présenter dyspnée et douleurs thoraciques. Au niveau des poumons, il existe un processus pathologique bilatéral, réticulaire avec aspect kystique.

Le patient de WAGNER est intéressant à cause de la multiplicité des anomalies qu'il présente :

Débile épileptique de 51 ans, porteur d'adénomes de Pringle et de phacome rétinien.

L'examen anatomique post-mortem est riche en découvertes :

— sclérose tubéreuse du cerveau, ostéite déformante de Paget ;

— adénome thyroïdien bien délimité de structure papillaire ; dans le reste de la glande, on trouve le tableau d'un stroma colloïde ;

— reins très volumineux avec rares portions de parenchyme intact ; des zones kystiques alternent avec des zones tumorales constituées de tissu adipeux et fibreux d'une surprenante richesse en vaisseaux ; il s'agit d'un angiofibrolipome.

— poumons modifiés par le développement de petites formations tumorales composées d'épithélium alvéolaire et de la paroi épaissie des septums interalvéolaires ;

— ganglions lymphatiques : hémangiofibrome.

Des rhabdomyomes multiples du cœur et des cystadénomes papillaires du rein gauche constituent l'ensemble des lésions viscérales remarquées chez un nourrisson par CORCOS, STA-M'RAD, CORCOS, M^{me} GORDEEF et CORCOS-ZARKA.

Ce sont des signes cliniques urinaires : colique néphrétique droite, hématurie, dysurie, pollakiurie, qui attirent l'attention chez une femme de 40 ans, dont BECK et HAMMOND nous rapportent l'observation :

Lésions cutanées évoquant le diagnostic de sclérose tubéreuse. Convulsions dans le jeune âge. Investigations urinaires : reins élargis à l'urographie, allongement des calices avec multiples impressions de masses tumorales rondes appuyant sur les cavités excrétrices. Apparence radiologique de reins polykystiques.

Dans le même ordre d'idées, il est bon de connaître l'intéressante histoire d'une jeune femme japonaise de 25 ans, porteuse d'adénomes sébacés du visage, histoire qui nous est présentée par MURPHY, FUJII, YASUDA et SASABE : elle tire son originalité du fait que cette

patiente a été, en son temps, exposée aux radiations ionisantes de la bombe atomique qui a détruit Hiroshima. Or, en décembre 1956, l'apparition d'hématurie entraîne quelques investigations, dont une urétéro-pyélographie rétrograde ; on découvre une tumeur rénale bilatérale, semblant correspondre à une maladie polykystique. Par la suite surviennent des crises épileptiques qui entraînent finalement l'exitus.

A l'autopsie, il existe :

Un énorme rein droit (770 g), présentant à sa surface une masse de tissu néoplasique friable, jaune blanchâtre, et une cavité kystique renfermant du sang coagulé :

Un rein gauche de 270 g présentant en surface des nodules qui, histologiquement, correspondent à des tumeurs mixtes du type hamartome ;

En outre, au niveau du cœur, du lobe inférieur du poumon gauche, au niveau de la surrénale, les coupes histologiques montrent la même réaction hamartiale.

Dans l'observation mentionnée par CARÈS, la dissémination des lésions viscérales au cours d'une sclérose tubéreuse est particulièrement démonstrative : hamartome au niveau des reins, du foie, de la rate, des poumons.

Dans une communication à la XXII^e Réunion Neurologique Internationale à Paris (juin 1958), L. VAN BOGAERT, PAILLAS et collaborateurs rapportent une forme cérébelleuse de maladie de Bourneville avec existence de plusieurs tumeurs viscérales à type de lipo-angiomyome, au niveau des reins, des glandes surrénales et du cœur.

De notre côté, nous apportons notre propre contribution au problème, grâce à quatre observations anatomo-cliniques. Ceci fait l'objet du chapitre suivant.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Sclérose tubéreuse de Bourneville + atteinte pulmonaire kystique.

SPI... Maurice, 20 ans, sans antécédents pathologiques personnels. Par contre, son père présente tous les stigmates cutanés d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Histoire de la maladie actuelle : dyspnéique à l'effort depuis de nombreuses années, ce jeune patient présente brusquement en juin 1953 un point de côté thoracique droit, sans toux ni expectoration, ni syndrome infectieux. Il n'y a pas d'amaigrissement. Une radioscopie pulmonaire montre une transparence anormale de tout l'hémithorax droit, évo-

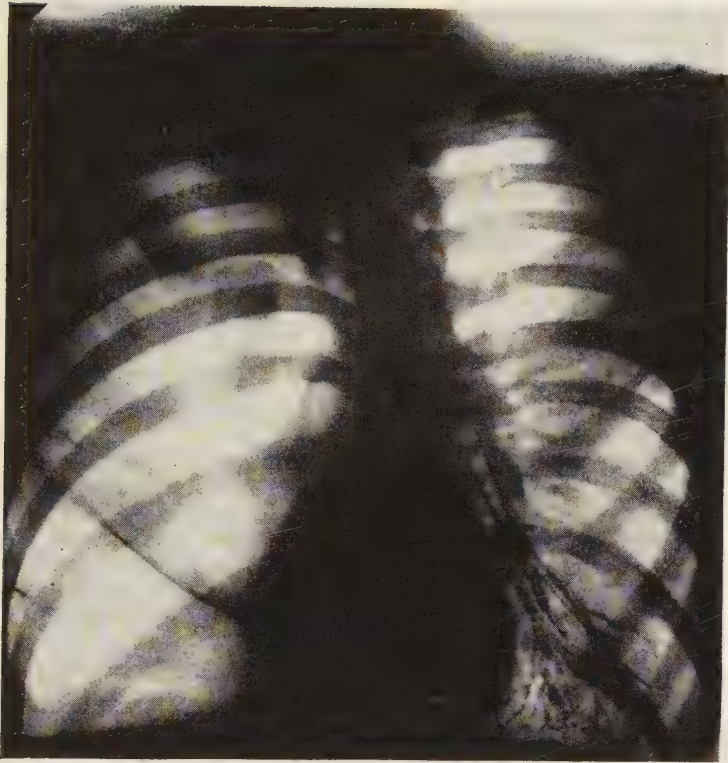


Fig. 10 — Observation n° 1

Enorme kyste aérien pulmonaire à deux poches remplissant le champ droit.
Lipiodol bronchique n'injectant que l'arbre gauche.

quant un vaste kyste aérien. Hospitalisation en milieu chirurgical pour examens complémentaires et intervention éventuelle (Clinique chirurgicale A, Professeur CHALNOT).

Examen : Il existe une affection dermatologique diffuse comportant :

— des adénomes sébacés de Pringle, nombreux et symétriques, au niveau du visage ;

— une nappe de molluscum pendulum, avec des altérations cutanées plus discrètes au niveau des ailes du nez et de la région péri-orbitaire, du type Balzer ;

— des tumeurs péri-unguéales de Kœnen, au niveau de l'index droit et du médius gauche, et quelques autres moins développées au niveau des orteils.

Du point de vue respiratoire, on relève l'absence d'ampliation de l'hémithorax droit, immobile et tympanique à la percussion ; silence respiratoire complet à l'auscultation ; rien de particulier du côté gauche.

Le cœur paraît en place : il bat normalement.

L'examen des autres appareils est entièrement négatif. Il n'existe aucun signe neurologique pathologique.

Radiographie (fig. 10) :

Transparence du champ pulmonaire droit, disparition des images vasculo-bronchiques normales à point de départ hilair : blocage du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit par une réaction pleurale paraissant organisée. Déplacement médiastinal à gauche, plus marqué pour la trachée que pour le cœur. Elargissement des espaces intercostaux droits. Il semble s'agir d'un énorme kyste aérien prenant la totalité du champ pulmonaire droit, replié sur lui-même à l'union du tiers inférieur et des deux tiers supérieurs.

Bronchoscopie : Trachée déviée à gauche dès son origine ; l'éperon trachéal, au lieu d'être situé dans un plan sagittal, est disposé perpendiculairement à celui-ci.

L'arbre bronchique droit est de petit calibre ; il se laisse cependant cathétériser par le bronchoscope de 8 mm. Il n'est pas possible de voir l'orifice lobaire supérieur.

L'orifice lobaire moyen est dévié un peu en dehors, ainsi que l'orifice de la bronche de Nelson. La disposition des autres orifices bronchiques droits accessibles à l'examen bronchoscopique est sensiblement normale. L'ensemble de l'arbre bronchique droit est encombré de sécrétions fluides et aérées qui ne sont guère mobilisées, même à l'expiration profonde.

Aucune anomalie au niveau de l'arbre bronchique gauche.

Exploration lipiodolée : Images bronchiques normales à gauche. A droite, il n'existe que quelques pauvres ramifications bronchiques tassées dans la région inféro-interne, paracardiaque (fig. 10).

Exploration fonctionnelle : Amputation de la capacité vitale ; chute du rapport C. P. U. E./C. V. (capacité pulmonaire utilisable à l'effort/capacité vitale), objectivant un trouble de la dynamique respiratoire ; volume pulmonaire résiduel pratiquement normal.

En conclusion : Insuffisance ventilatoire marquée portant à la fois sur les valeurs statiques et dynamiques, entraînant une incapacité fonctionnelle théorique de l'ordre de 30 %.

Examens complémentaires : Flore banale dans les crachats, absence de bacilles de Koch. Hémogramme entièrement normal. Glycémie : 0,77 g. Urée : 0,17 g. Culot des urines normal, pas d'albuminurie. Pression intrapleurale droite : +4 cm d'eau ; pression intrakystique : + 8 cm d'eau.

Tracé E. E. G. : Rythme de base alpha de 10 c/s, très irrégulier ; rythme bêta peu ample, important. Quelques ondes thêta disséminées ; réaction d'arrêt sensible. A l'hyperpnée, apparition d'assez nombreuses ondes thêta et de quelques ondes delta irrégulières ; quelques aspects de pointes isolées sur les pariétales droites.

En résumé, tracé très perturbé avec nombreuses altérations thêta et delta, et pointes irrégulières, diffuses sur le scalp.

A considérer comme suspect de comitialité électrique.

L'aspect des fonds d'yeux est normal.

Intervention : Pneumonectomie droite et pleurectomie.

Thoracotomie droite (5^e espace intercostal). On trouve une plèvre entièrement libre et un poumon se présentant sous la forme de deux énormes bulles qui, à elles seules, occupent tout l'hémithorax. Le lobe supérieur est emphysémateux, mais réduit à presque rien. La bulle supérieure est uniquement remplie d'air sous pression ; elle semble épithélialisée et ne présente pas de communication évidente avec le système bronchique. La bulle inférieure est également sous pression ; on y trouve appendu un squelette bronchique ; la communication aérienne avec l'arbre bronchique est faible. Pas de suppuration. Pneumonectomie totale et pleurectomie simples, sans aucune complication.

Examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire : Sur un fragment de parenchyme pulmonaire superficiel, on reconnaît la plèvre viscérale épaissie de collagène, sans hyperémie ni caractères inflammatoires nets, dessinant une aire scléreuse importante. Les alvéoles sous-jacents, quoique un peu tassés, apparaissent très dilatés, parfois presque kystiques, bien aérés en général, de forme oblongue. On note parfois un léger œdème intra-alvéolaire. Les cloisons intervalvéolaires sont rarement hyperémiées, d'épaisseur inégale ; certaines d'entre elles sont, en effet, légèrement épaissies par du collagène renfermant peu d'éléments cellulaires. Parfois même, mais rarement, ces cloisons renferment quelques éléments musculaires lisses, nettement identifiables ; il s'agit de 2 ou 3 myocytes en épaisseur, qui ne présentent jamais de caractère myomatoux.

En résumé, il s'agit de lésions d'emphysème kystique avec réaction collagène au niveau de la plèvre viscérale et des cloisons intervalvéolaires, et discrète réaction myocytaire sans myomatose vraie.

Evolution post-opératoire : Suites parfaites, guérison.

Reprise d'une activité normale. Une nouvelle exploration fonctionnelle montre une chute de la capacité vitale de 8 % et une augmentation de la C. P. U. E. de 9 %.

RÉSUMÉ : Jeune homme de 20 ans présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville familiale, caractérisée par des lésions cutanées typiques et une comitialité latente révélée par l'E. E. G.

Découverte d'une complication viscérale : poumon droit occupé par deux kystes aériens géants organisés. Pleuro-pneumonectomie facile, suites opératoires parfaites.

L'examen anatomo-pathologique révèle une réaction collagène interstitielle et une discrète tendance myocytaire du tissu intervalvéolaire, en plus de la dilatation emphysémateuse kystique.

OBSERVATION N° 2

Sclérose tubéreuse de Bourneville + atteinte polyviscérale.

(due à l'obligeance de M. le Professeur GARCIN)

M^{lle} V. . . , 30 ans, mécanographe comptable, consulte pour une comitialité de type grand mal, apparue pendant la deuxième enfance et caractérisée par des crises fréquentes au moment des périodes cataméniales.

Août 1938 : L'examen somatique révèle l'existence d'adénomes sébacés de la face, de part et d'autre de la pyramide nasale, et sur les tégu-ments du nez : éléments arrondis, juxtaposés, saillants, de la taille d'un grain de blé, durs au toucher, de coloration rosée, luisants, du type adénome de Pringle. Sur le dos, de la taille aux épaules, sont disséminés de nombreux nævi pigmentaires, des taches rubis, de petits angiomes et de petits molluscum. Par endroits, l'épiderme prend l'aspect dit « en peau d'orange », « en peau de chagrin ». En outre, au niveau des doigts et des orteils, on retrouve des lésions d'onyxis et quelques tumeurs de forme lenticulaire, charnues, aplaties, implantées sur le limbe péri-unguéal, du type tumeurs de Kœnen. Tous ces éléments existent depuis la naissance, sauf les tumeurs péri-unguéales d'apparition plus tardive.

L'examen neurologique est sensiblement normal. Aucune anomalie à signaler sur le plan psychique.

Examen oculaire : O. D. : acuité visuelle à 10/10 ; fond d'œil normal ; O. G. : petite formation kystique au bord du disque papillaire du côté temporal, de coloration blanc ardoisé (phacome de van der Hoeve).

Examen O. R. L. : normal.

Radiographies du crâne : sur les profils, plusieurs taches calcifiées très nettes, de situation profonde, paraventriculaires.

L'examen clinique des divers viscères ne permet de déceler aucune malformation. Cœur et poumons sont normaux. T. A. un peu forte : 17/8. Les reins ne sont pas palpables ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine ; l'urée sanguine est de 32 cg. Les réactions sérologiques pour la syphilis sont négatives.

Antécédents familiaux :

— rien du côté maternel ;

— père atteint lui-même d'adénomes sébacés de la face, de lésions cutanées et tumeurs péri-unguéales ; il meurt dans un syndrome d'hypertension intracrânienne, d'étiologie non précisée ;

— grand-père paternel présentant aussi des adénomes sébacés congénitaux.

En 1943 : Apparition d'une tache phacomateuse dans la région maculaire droite ; atrophie optique avec excavation du disque papillaire.

En 1944 : Intervention pour glaucome de l'œil droit. Persistance des crises convulsives, malgré le traitement anticonvulsif ; troubles caracté-riels.

En 1950 : Les deux papilles optiques sont atrophiques.

Octobre 1951 : Anémie intense avec anorexie, constipation entre-coupée de débâcles diarrhéiques. L'examen de l'abdomen montre une masse dans l'hypocondre droit et les radiographies, après lavement baryté, mettent en évidence un néoplasme du côlon ascendant dans la région cœcale.

La malade est opérée après des transfusions répétées, mais elle suc-combe dans les jours suivants.

Examen anatomique (Docteur Jean GRUNER) :

Examen anatomo-pathologique (Professeur RAUBER) :

1) Masse néoplasique du *côlon droit*, du volume d'un poing ; quelques nodules fibreux dans la séreuse, et polypose de voisinage. Microscopiquement, on découvre dans un coin de la préparation quelques glandes de Lieberkühn normales. Partout ailleurs, la muqueuse est entièrement remplacée par un tissu néoplasique malin qui présente tous les caractères d'un épithélioma cylindrique glanduliforme avec des atypies cellulaires fréquentes et importantes, de nombreuses mitoses et de nombreux éléments plasmodiaux. Le stroma, collagène et musculaire, est relativement peu abondant, peu inflammatoire.

2) *Reins* : 450 g chacun.

Macroscopiquement, nombreux nodules du volume d'un pois à une noix dans la corticale et, à un moindre degré, dans la médullaire. Le rein gauche est nettement kystique ; il existe une tumeur plus volumineuse à son pôle supérieur (fig. 11).

Microscopiquement, le parenchyme rénal — en dehors des nodules tumoraux qu'il renferme — présente peu d'altérations majeures. Toutefois, on rencontre dans la lumière de certains tubes excréteurs des cylindres hyalins, ainsi que quelques petites calcifications interstitielles. On trouve, disséminées dans le parenchyme, présentant des limites peu nettes et de taille très variable, des formations nodulaires tumorales. Leur structure est protéiforme : les unes correspondent à des lipomes presque purs à grandes vésicules adipeuses (fig. 12) ; d'autres sont constituées, en outre, de grandes cellules inégales à noyau rond ou ovale généralement nucléolé, à limites cytoplasmiques peu nettes. Les caractères cytologiques de ces éléments feraient plutôt penser à des cellules mésenchymateuses ; toutefois, certains d'entre eux ont un aspect nettement épithélioïde. Il n'existe, bien souvent, aucune limite précise avec le reste du parenchyme rénal. D'autres nodules sont formés par des éléments analogues, dispersés sans ordre autour de trajets vasculaires. Le plus gros de ces nodules, sous-cortical, mesure 5 mm de diamètre. Il se présente essentiellement sous l'aspect d'un tissu mésenchymateux, peu lipomateux, constitué par des faisceaux cellulaires entrecroisés dans différents sens à la manière d'un fibrome ou d'un myome (fig. 13). Sur une coupe longitudinale de ces faisceaux, les éléments constitutifs sont allongés, pourvus d'un noyau oblong ou ovoïde, à chromatine assez homogène, se rapprochant parfois d'un noyau de myocyte. Le cytoplasme a des limites imprécises ; son acidophilie est relativement peu intense. On rencontre assez fréquemment des cellules bi- ou plurinucléées, plasmodiales, de sorte que l'aspect général de ce nodule pourrait faire hésiter sur sa malignité. Dans l'ensemble, ces formations nodulaires correspondent à des « fibromyolipomes » rénaux, terme employé par RIOPELLE. L'allure des éléments mésenchymateux, à morphologie parfois myoïde, parfois épithélioïde, rappelle assez le mésenchyme du blastème rénal, comme on peut en trouver dans les tumeurs de Wilms de l'enfant.



Fig. 11 — Observation n° 2
Rein tumoral et kystique, ouvert par moitié.

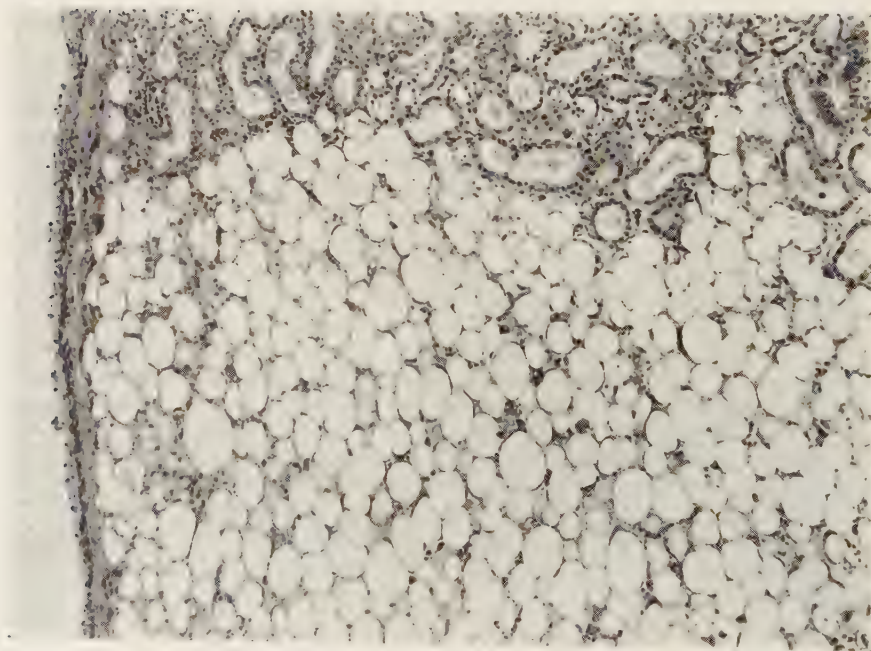


Fig. 12 — Observation n° 2
Coupe histologique de rein. Lipome.

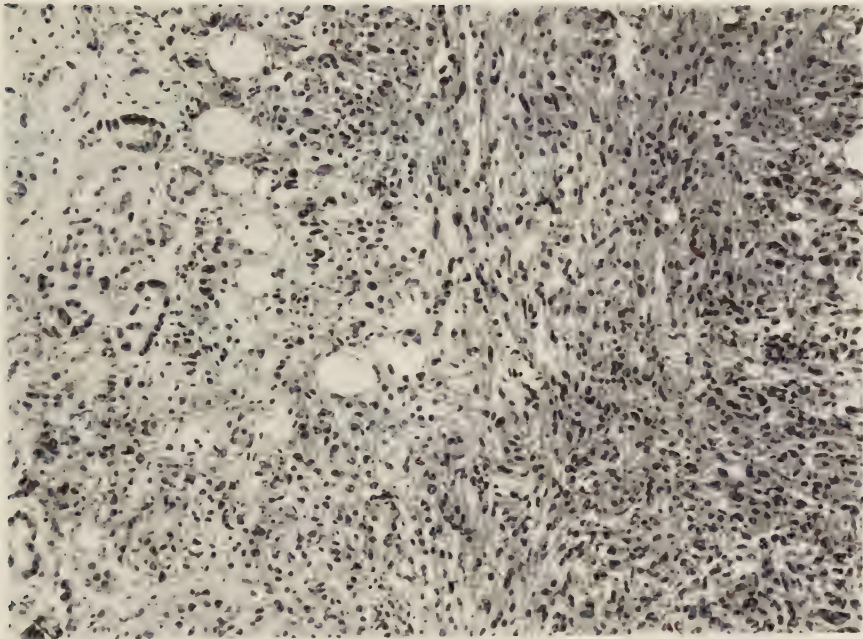


Fig. 13 — Observation n° 2
Coupe de tissu rénal. Tumeur mixte : fibromyome.

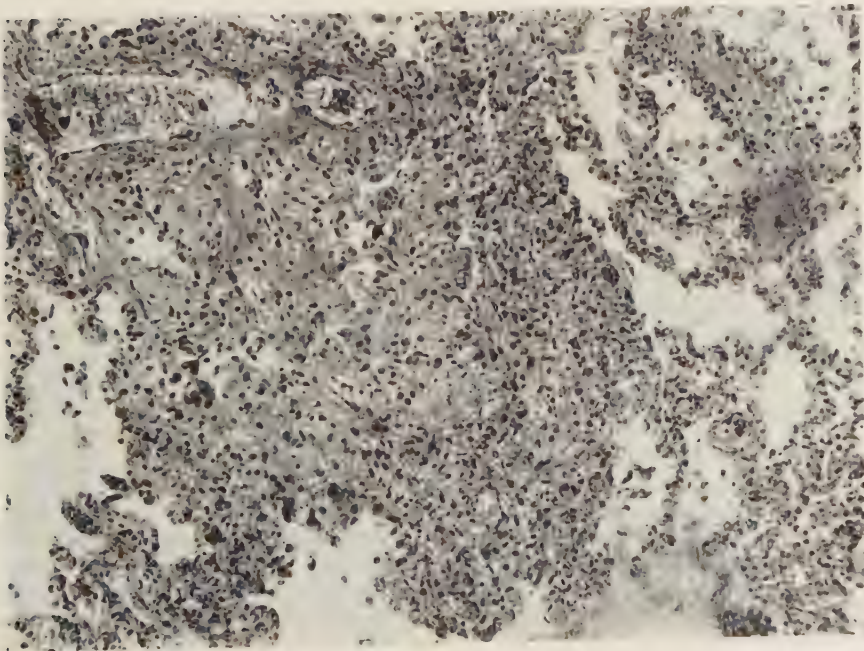


Fig. 14 — Observation n° 2
Coupe de parenchyme pulmonaire. Nodule réticulo-épithélioïde
avec réaction fibro-myocytaire, centré par une veinule.

3) *Surrénales* : Pas de modifications macroscopiques.

Histologiquement, le tissu est normal. Mais dans l'atmosphère celluloadipeuse et vasculaire qui entoure la glande, on trouve quelques petits nodules d'aspect épithélioïde, parfois centrés par des vaisseaux, rappelant un peu ceux observés au niveau des reins.

4) *Estomac* : Petites ulcérations et pétéchies.

5) *Foie* : 3.150 g.

Microscopiquement, stéatose massive, totale. Les espaces portes sont parfaitement normaux, nullement inflammatoires, ni fibrosés ; il n'y a pas de stase centro-lobulaire.

6) *Rate* : 275 g.

Un nodule blanchâtre, du volume d'une noix, fibreux. Histologiquement, il s'agit d'un nodule de Gandy-Gamna sidéro-calcaire. Par ailleurs, la trame splénique fibromusculaire est plus épaisse que normalement : l'hyalinisation des artères corpusculaires est aussi plus marquée que normalement. Dans l'ensemble, rate un peu fibreuse, surtout congestive, avec d'assez nombreuses granulations d'hémossidérine.

7) *Cœur* : Macroscopiquement normal.

Histologiquement, sur un fragment de paroi ventriculaire gauche, aucune anomalie structurale, pas de rhabdomyome.

8) *Poumons* : Rien de macroscopique.

Microscopiquement, il existe une hyalinisation marquée de la paroi de certaines artérioles. On trouve surtout quelques nodules interstitiels qui paraissent péri- ou paravasculaires, en particulier autour de veinules. Ils sont constitués par des cellules arrondies ou ovalaires, à noyau central assez dense, à cytoplasme pâle aux limites imprécises. Ces éléments sont d'aspect plus ou moins réticulaire ou épithélioïde, suivant les cas. Autour des artérioles, ils paraissent parfois continuer directement la musculature, bien que ne présentant pas de caractères myocytaires évidents. Entre ces cellules, il existe un réseau collagène de densité variable. On note une certaine analogie entre les nodules pulmonaires et les formations tumorales des reins (fig. 14).

9) *Système nerveux* : Encéphale petit, surtout dans sa partie antéro-axiale, et pâle. Pas de nodules tubéreux mais, à la palpation, consistance inégale des circonvolutions dont certaines sont plus dures que normalement. A la coupe, tumeurs symétriques du volume d'un gros pois, sous la paroi ventriculaire, au contact de la zone d'implantation des plexus choroides. Dures, blanchâtres, elles sont formées de bandes spongioblastiques enroulées, parsemées de fines sphérules de calcification ; leur limite vers l'épendyme et le tissu nerveux voisin est assez nette. Dans la trame spongioblastique et à la marge, on voit quelques cellules nerveuses et gliales immatures et hypermatures. Dans le plancher du 4^e ventricule, tumeur de même nature, plus petite. Dans le cortex, l'examen histologique révèle de nombreuses anomalies, surtout dans les régions frontales et limbiques : désordre architectonique, grandes cellules pathognomoniques monstrueuses, gigantesques, parfois vacuolaires ou polynucléées, se colorant en mauve au trichrome de Masson, avec de gros prolongements atypiques nets aux imprégnations argentiques, de type neuronal le plus souvent. Les circonvolutions sont irrégulièrement le siège d'une gliofibrillose à prédominance marginale.

mais s'étalant de façon très variable dans le cortex ou l'axe blanc. Dans les noyaux gris et le tronc cérébral, rien de marquant. Cervelet : petites anomalies des cellules de Purkinje. Dans la moelle, lésions du cordon postérieur dans la région cervicale. Nerfs périphériques normaux.

RÉSUMÉ : Sclérose tubéreuse typique et familiale suivie pendant de longues années chez une jeune femme : lésions cutanées, comitialité rebelle au traitement, calcifications intracrâniennes, phacomies rétinien. Mort par cancer du côlon droit.

A l'autopsie : lésions neurologiques spécifiques de la phacomatose de Bourneville. Il existe, en outre, de multiples lésions viscérales, en particulier au niveau des reins, des surrénales, du poumon, dont un aspect assez constant de tumeur fibro-myolipomateuse.

OBSERVATION N° 3

Sclérose tubéreuse de Bourneville + anomalies rénales.

DAT.. Henri, 56 ans, ouvrier agricole.

Il raconte une longue histoire pathologique, dominée par l'existence d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Si ses ascendants et collatéraux ne présentent aucune affection spéciale, le patient signale avoir perdu trois enfants en bas âge, des jumeaux et une fille décédée après crise convulsive. Il a deux enfants vivants, dont une fille de 13 ans, atteinte de maladie de Bourneville : adénomes sébacés de Pringle en ailes de papillon, tumeurs cutanées (molluscum, nævi, peau de chagrin), tumeurs de Kœnen, oligophrénie, épilepsie procursive, somnambulisme, absences ; E. E. G. de comitialité ; fond d'œil normal.

Lui-même est porteur de stigmates cutanés identiques depuis son jeune âge. Il est comitial, et alterne des crises de grand mal, des absences, des impulsions le forçant à courir ou à tourner en rond.

Depuis 1927, la vision de l'œil droit a pratiquement disparu par suite du développement d'une cataracte.

1^{re} hospitalisation en septembre 1946 :

Très mauvais état. Patient presque cachectique. On remarque sur la région latérale droite du cou une cicatrice correspondant à l'exérèse antérieure d'une tumeur molle dont la nature n'est pas précisée, mais qui — selon les déclarations du malade — pouvait être du type névrome plexiforme. Autour du nez et des lèvres, sur le menton et les paupières supérieures, il existe de nombreux adénomes sébacés, verruqueux, variété rouge de Pringle, disséminés mais symétriques. On trouve également quelques tumeurs de Kœnen, en particulier au niveau de l'ongle du médus droit. En outre, sur le thorax et l'abdomen, on localise un certain nombre de molluscum pendulum et de taches café au lait ; les téguments de la région lombaire basse sont modifiés par l'existence d'un fibrome cutané donnant l'aspect dit « en peau de chagrin ».

L'examen neurologique est entièrement négatif, à l'exception d'un nystagmus gauche.

Du point de vue psychique, on note un déficit des facultés intellectuelles et des troubles caractériels.

Ponction lombaire : 2,2 cellules ; 0,50 g d'albumine ; traces de globulines ; 0,64 g sucre.

Aucune atteinte oto-rhino-laryngologique.

Urée : 0,40 g ; culot des urines normal. B. W. négatif.

Du point de vue cardio-vasculaire : pouls à 60 ; T. A. : 10/7,5 ; bruits cardiaques réguliers, souffle systolique de base sans frémissement, silhouette cardiaque normale.

Les fonds d'yeux sont normaux ; par contre, il existe une cataracte droite totale, en évolution depuis dix ans.

Devant le cristallin, on découvre une tumeur grosse comme une tête d'épingle dans l'aire pupillaire, mobile dans la chambre antérieure, appendue par une racine effilée qui se perd derrière l'iris à 1 heure, non solidaire des mouvements iriens.

Extraction de la cataracte : encoche cristallinienne sur 2 heures. Il s'agit d'une cataracte pathologique due au développement de la tumeur précristallinienne.

Histologiquement, cette tumeur est constituée de cellules pigmentaires sans aucun caractère anormal.

2^e hospitalisation en juillet 1954 :

Le malade revient pour troubles digestifs : il passe par des périodes de constipation de 4 à 5 jours ; il a perdu l'appétit ; il éprouve des ballonnements post-prandiaux.

Cliniquement, on ne décèle rien.

Sur le plan radiologique, on retient seulement un bulbe duodénal suspect et une image anormale de D3 qui pourrait peut-être correspondre à une sténose en aval. Le lavement baryté montre un cadre colique élargi.

On profite du séjour du malade au Service pour établir un nouveau bilan général :

— Sur le plan neuro-ophthalmique :

Le fond d'œil reste normal. L'E. E. G. est très nettement perturbé : rythme de base alpha de 8 cycles/seconde, se ralentissant fréquemment à 6,5 cycles/seconde, irrégulier. Il survient quelques ondes thêta isolées et en bouffées. A l'hyperpnée, on voit apparaître des ondes delta crénelées. La stimulation lumineuse intermittente entraîne très mal le rythme cérébral.

— Sur le plan cardio-vasculaire :

On retrouve toujours le même souffle systolique de base, sans irradiation. A l'E. C. G., il existe un allongement léger de PR : 22/100 seconde.

— Sur le plan urinaire :

Urée sanguine : 0,42 g. Urines : bonne concentration uréique, traces d'albumine, culot insignifiant. Urographie intraveineuse (cf. fig. 15) : les deux reins sont augmentés de volume, surtout à droite ; ils sécrètent à retardement et peu abondamment. Le calice supérieur gauche est très



Fig. 15 — Observation n° 3

Image de gros rein droit à l'urographie I. V.

Ecartement des calices ; redressement du calice supérieur en particulier.

mal dessiné. Dans l'ensemble, les calices sont déplacés, écartés. Bonne évacuation du liquide de contraste après décompression. Il existe néanmoins une insuffisance sécrétoire nette.

RÉSUMÉ : Sujet de 54 ans, présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville au complet : stigmates cutanés, oligophrénie, comitialité. Une baisse de l'acuité visuelle conduit à découvrir une cataracte pathologique produite par une tumeur précristallinienne.

Plus tard, se caractérisent chez ce malade des troubles digestifs, sans qu'on puisse déceler d'anomalies morphologiques formelles du tube digestif.

Par contre, il existe une insuffisance sécrétoire rénale et des remaniements à l'urographie qui évoquent une malformation rénale congénitale (kyste ou hypernéphrome).

OBSERVATION N° 4

Sclérose tubéreuse de Bourneville + malformations viscérales multiples.

Nous devons cette observation à l'extrême amabilité du Docteur VAN BOGAERT. L'aspect clinique est assez schématisé, mais correspond bien à la maladie de Bourneville. Au demeurant, ce sont les lésions viscérales, bien étudiées macroscopiquement et microscopiquement, qui importent dans le cas présent.

DE SME . Auguste, 34 ans, interné à l'Asile Saint-Antoine (Brecht).

Manifestations cutanées de sclérose tubéreuse, crises épileptiques, idiotie accusée, troubles caractériels prononcés, énurésie nocturne intermittente, sont les éléments dominants du tableau clinique.

Il faut y joindre quelques autres constatations : stigmates morphologiques de dégénérescence (malformations : crânienne, faciale, dentaires), légère cyphoscoliose, troubles cardiaques et circulatoires, cyanose des pieds, aspect marbré de la peau des membres inférieurs.

Le malade décède à Brecht en 1950.

L'autopsie donne les résultats suivants :

— Sujet fortement cachectique, importantes déformations squelettiques.

— Poumon droit densifié, laissant sourdre du pus à la coupe ; aspect de broncho-pneumonie.

— Cœur petit, présentant à sa surface une plaque blanchâtre saillante, de consistance molle, d'environ 4 cm de diamètre.

— Des deux côtés, les surrénales présentent le même aspect :

Elles ont perdu leur structure normale.

Elles sont envahies par un tissu blanchâtre plus ou moins ferme.

— A la place du rein gauche, on trouve une masse énorme, constituée de lobes rattachés les uns aux autres ; à la coupe, on note la même apparence qu'au niveau des capsules surrénales.

Du côté droit, le rein est aussi bosselé, mais d'une façon moins prononcée.

Le parenchyme semble également envahi par le même tissu qui se trouve dans les surrénales.

— Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt ; il est lisse, ferme, de couleur rouge sombre.

Les lobules hépatiques sont bien visibles.

La vésicule biliaire est grosse, sans calculs.

— Rate de dimensions normales.

— Pancréas ferme, blanc.

Etude histologique (I. B. 36/50) :

1) *Capsules surrénales* : La capsule limitante est normale, non épaissie, mais elle est dissociée par places par un tissu d'allure fibreuse, pénétrant en profondeur dans le parenchyme glandulaire. Dans l'ensemble, le stroma n'est pas modifié ; il n'existe aucune réaction inflammatoire. Par contre, on est frappé par l'abondance de la vascularisation qui donne l'impression, à certains endroits, de véritables plages angiomateuses de nature capillaire ou artérielle. Mais surtout, le tissu glandu-

laire disparaît parfois pour laisser place à d'importantes plages de tissu fibreux constitué de faisceaux épais orientés parallèlement les uns aux autres : il s'agit vraisemblablement de fibrilles collagènes à disposition fasciculée qui enserrant dans leurs mailles des noyaux foncés très allongés dans le sens des fibrilles. L'allure générale est donc celle d'un angio-fibrome.

2) *Reins* : La structure histologique précédente se retrouve au niveau du parenchyme rénal, mais d'une façon moins accusée. En effet, il existe, par places, des plages marquées par une réaction fibreuse, en général centrées par des vaisseaux de type artériel à parois épaissies ; ces fibromes sont relativement peu nombreux ; ils siègent de préférence à la base des pyramides, plus rarement sous la capsule. La prolifération du réseau capillaire est nette en plusieurs points, conférant au tissu un caractère angiomateux.

Par ailleurs, les glomérules et le système tubulaire sont intacts. La lésion dominante correspond ainsi à un fibro-angiome, plus discret au niveau du rein qu'au niveau de la surrénale.

3) *Cœur* : Tissu musculaire dissocié en périphérie, fragmenté par un œdème interstitiel important. Souvent on voit disparaître la striation fine du muscle. En bordure de la coupe, il existe une zone pâle, mal colorée, assez nettement délimitée, constituée par des cellules volumineuses et claires. Dans ces dernières, on peut individualiser facilement le noyau ; le cytoplasme est presque uniquement représenté par d'énormes vacuoles remplies de graisse et peut-être de glycogène. La capsule qui limite l'ensemble de cette tumeur d'allure bénigne n'offre aucune discontinuité avec le myocarde avoisinant. Il s'agit d'un rhabdomyome cardiaque.

4) *Poumons* : Sur la plupart des coupes, le parenchyme pulmonaire est intact, en dehors des zones qui correspondent au foyer broncho-pneumonique (à ce niveau, disparition des alvéoles, vastes infiltrats de cellules rondes et fonte purulente caractéristique). Cependant, on peut noter à plusieurs reprises, en dehors de tout processus inflammatoire, l'existence de petites plages de myomatose interstitielle très circonscrites, non centrées par des bronches ou des bronchioles, formant des nodules microscopiques à partir desquels irradiant des cloisons interalvéolaires épaissies par l'apposition de deux ou trois fibres musculaires lisses.

5) *Thyroïde* : Fréquemment, la coupe présente l'aspect d'un adénome vésiculaire à petites et moyennes vésicules ; l'épithélium glandulaire est formé par une assise unique de cellules cubiques ou légèrement aplaties reposant sur une membrane collagène bien individualisée. Les vésicules sont de taille inégale, elles sont distendues par une substance colloïde amorphe abondante et compacte.

6) *Rate et pancréas* : Pas d'anomalies histologiques notables.

7) *Cerveau* : Nodules gliaux épendymaires dans le 3^e ventricule ; nodules gliaux typiques dans le centre ovale, dans le sous-cortex, gliose ambiliforme sous-piale.

RÉSUMÉ : A l'autopsie d'un patient atteint de sclérose tubéreuse au grand complet, on découvre toute une série de malformations viscérales

insoupçonnées cliniquement : un rhabdomyome cardiaque, un adénome kystique vésiculaire diffus de la thyroïde et surtout de multiples tumeurs surrénales et rénales correspondant histologiquement à des angio-fibromes.

Résumé de nos observations personnelles

Nous pouvons faire état de 4 observations de sclérose tubéreuse de Bourneville à retentissement viscéral évident.

A l'exception de l'observation 3, où la lésion n'est soupçonnée que radiologiquement et pour laquelle nous manquons d'une preuve anatomique ou histologique (kyste ou hypernéphrome ?), nous posédons un dossier complet de 3 autres cas :

— C'est un kyste pulmonaire aérien géant qui fait l'intérêt de l'observation 1 ;

— L'atteinte viscérale est plus diffuse, plus variée dans l'observation 2 (fibromyolipome du rein et de la surrénale, lésion pulmonaire assez voisine) ;

— Enfin, en plus d'un angiofibrome rénal et surrénal, il existe un adénome kystique de la thyroïde et un petit rhabdomyome du cœur, dans l'observation 4.

III - ANGIOMATOSE RÉTINO-CÉRÉBELLEUSE MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU

A - RAPPEL HISTORIQUE LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

Parmi les angiomatoses étendant leurs rapports à la fois vers la Neurologie et vers la Pathologie générale, l'affection connue sous le nom de maladie de von Hippel-Lindau trouve une individualité incontestée. Elle correspond très exactement à l'intrication de deux tableaux :

1) *L'angiomatose de von Hippel* : affection oculaire rare, souvent familiale, à évolution progressive et grave, caractérisée par la présence de vaisseaux anormaux, distendus et sinueux, localisés au niveau de la rétine.

2) *L'angiomatose cérébelleuse de Lindau* : tumeur vasculaire du type angioblastome, siégeant, en règle générale, au niveau du cervelet et entraînant souvent des signes de compression cérébrale.

L'unité d'une telle maladie ne s'est affirmée que progressivement. En 1879, PANAS et RÉMY rapportent un cas de « décollement kystique de la rétine », qui paraît être le premier exemple d'angiomatose de la rétine connu. Trois ans plus tard, FUCHS décrit un « anévrysme artério-veineux » qui lui ressemble étrangement. En 1905, CZERMAK fait l'étude anatomique d'un malade suivi par GOLDZIEHER pour « dégénérescence interstitielle fibromateuse de la rétine » ; il montre qu'en fait il s'agit d'un hémangiome capillaire. VON HIPPEL apporte d'utiles précisions sur la question, à l'occasion d'une observation d'angiome caverneux de la rétine avec ossification de la choroïde et hémangiomes associés.

En même temps, différents auteurs présentent, séparément, des cas d'angiomatose du système nerveux central : LECHNER, BARTHEL et LANDAU. En fait c'est LANDAU qui, en 1926, montre que l'association à l'angiomatose de la rétine d'une angiomatose cérébelleuse constitue une entité morbide définie : les lésions bipolaires sont en effet strictement de même nature. L'auteur fournit, en même temps, une explication dysembryoplastique de l'origine de ces tumeurs.

ETIOLOGIE

L'angiomatose rétino-cérébelleuse est une maladie rare : USHER en dénombre seulement 119 cas en 1935. Le sexe ne paraît jouer aucun rôle de prédilection.

Dans la majorité des cas, les individus touchés sont des adultes entre 25 et 35 ans ; lorsque l'affection est décapitée de ses signes neurologiques par absence de troubles cérébelleux, c'est-à-dire lorsqu'elle est constituée par l'angiomatose rétinienne pure, décrite par VON HIPPEL, elle survient, pour le tiers des cas au moins, avant 25 ans (VIALLEFONT).

La maladie de von Hippel-Lindau est souvent héréditaire et familiale ; des exemples particulièrement démonstratifs en sont fournis par ROCHAT et MÖLLER. On a pu défendre, pour certaines observations, la responsabilité d'un traumatisme crânien dans la manifestation de l'affection.

TABLEAU ANATOMO-CLINIQUE

1) ANGIOMATOSE CENTRALE : le plus fréquemment, la tumeur vasculaire siège au niveau du rhombencéphale, et les signes cliniques extériorisent, à la fois, un syndrome neurologique de la fosse cérébrale postérieure et un syndrome d'hypertension intracrânienne.

a) *Fosse postérieure* : Ce sont les éléments classiques du syndrome cérébelleux qui dominent la scène clinique : vertiges, démarche ébrieuse, dysmétrie, adiadococinésie, nystagmus, hypotonie musculaire. Il peut s'y ajouter des troubles en rapport avec une atteinte bulbaire.

b) *Hypertension intracrânienne* : En général peu marquée, elle s'exprime par de la céphalée, des vomissements, une stase papillaire bilatérale.

On cite, comme variante, la possibilité d'une localisation cérébrale, et non plus cérébelleuse, de l'angiomatose : zone rolandique (hémiplésies, crises bravais-jacksoniennes), région hypothalamique ; ces observations établissent un pont avec la maladie de Sturge-Weber-Krabbe.

2) ANGIOMATOSE RÉTINIENNE : Toujours unilatérale au début, elle se bilatéralise après un temps variable, et seulement dans la moitié des cas.

Les premiers signes consistent en une baisse de l'acuité visuelle avec des céphalées : le champ visuel est déjà remanié. L'examen du fond d'œil est pathognomonique : on remarque des déformations vasculaires, une augmentation de calibre de l'artère et de la veine centrales de la rétine ; les vaisseaux apparaissent plus sinueux, plus colorés. Ils s'éloignent du disque papillaire pour rejoindre une formation appelée foyer discoïde ou « ballon » (VON HIPPEL) : c'est la lésion angiomateuse élémentaire. Elle se présente comme une petite tumeur arrondie de couleur rougeâtre, en général, formant saillie, et de dimensions sensiblement superposables à celles de la papille. Au fur et à mesure des progrès de la maladie, le nombre de ces tumeurs augmente. Plus accessoirement, on remarque autour des « ballons » des dépôts, des zones blanchâtres de tissu névroglique, des tractus fibreux, des petites suffusions sanguines, un décollement de la rétine.

Ultérieurement peut s'installer un glaucome qui cause la perte fonctionnelle de l'œil.

3) ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Les tumeurs nerveuses sont de nature angiomateuse, mais elles renferment la plupart du temps un kyste de taille variable ; les plus gros ont une capacité de 50 cc. Ils contiennent un liquide citrin, d'origine sanguine, qui coagule après ponction. La tumeur angiomateuse est, en elle-même, petite, atteignant au plus la taille d'une noix. Histologiquement, elle se compose d'un tissu angiomateux cellulaire : d'une part des capillaires proliférés, d'autre part des cellules de néoformation, pouvant se charger de corps gras et devenir pseudo-xanthomateuses, le tout noyé dans un système fibrillaire réticulé.

Les lésions rétiniennes sont du même type : amas de capillaires pelotonnés avec réaction pseudo-xanthomateuse, gliale et même kystique.

4) LOCALISATIONS VISCÉRALES : Les auteurs, étudiant sur le plan anatomique des patients atteints de maladie de von Hippel-Lindau, n'ont pas été sans remarquer la fréquence avec laquelle ils pouvaient

déceler des tumeurs splanchniques, angiomateuses, kystiques ou adénomateuses. Leur latence clinique habituelle explique aisément pourquoi il en est fait mention, surtout, dans les protocoles d'autopsie.

Nous réservons à leur analyse le chapitre suivant.

B - LOCALISATIONS VISCERALES DE L'ANGIOMATOSE RETINO-CEREBELLEUSE

I - ÉTUDE CHRONOLOGIQUE

Nous sommes fin du XIX^e siècle. On ignore encore les termes d'angiomatose cérébelleuse et d'angiomatose rétinienne. On est loin, par conséquent, du moment où ces deux affections vont se fusionner en une seule entité anatomo-clinique à la suite des travaux originaux de A. LINDAU.

On ne peut cependant passer sous silence une observation de PYE-SMITH (cité par LINDAU), dans laquelle cet auteur livre ses curieuses constatations : au cours d'une autopsie, il découvre, chez un patient, un kyste cérébelleux et toute une série de petits kystes séreux disséminés dans les reins et le pancréas. C'est, semble-t-il, la première fois qu'il soit fait mention dans la littérature mondiale d'une localisation viscérale possible de la future maladie angiomateuse rétino-cérébelleuse.

Avant l'œuvre magistrale de LINDAU, on trouve quelques cas semblables épars ; mais, manifestement, ils sont rapportés en tant que curiosité anatomique, et on ne trouve nulle part l'idée d'un lien pathogénique commun.

En 1888, TURNER met en évidence, chez un malade de 44 ans, deux malformations kystiques du cervelet ; une tumeur grosse comme le poing dans le rein droit ; dans le rein gauche, des kystes à la fois superficiels et profonds ; enfin, un kyste de la grosseur d'une amande, sous la capsule du foie.

GOLDZIEHER, en 1899, publie l'observation clinique d'une jeune fille de 19 ans pour laquelle des précisions sont apportées quelques années plus tard par CZERMAK, qui en pratique l'autopsie :

- angiomatose rétinienne,
- hydrocéphalie chronique interne,
- kyste latéralisé gauche du cervelet,
- kyste adénomateux des deux ovaires.

A la mort du patient suivi par KOCH, on découvre également un angiome cérébelleux bilatéral et un kyste du côté gauche, un angiome médullaire, enfin des kystes du pancréas et des tumeurs multiples des reins.

Il faut citer, en 1921, deux observations intéressantes du même genre :

1) FRÆNKEL : kyste du cervelet, multiples kystes rénaux ; transformation kystique du pancréas et de la tête de l'épididyme gauche.

2) BRANDT (cas 1) : tumeurs et kystes multiples des deux reins ; au niveau de l'épididyme gauche, il existe une masse tumorale grosse comme une cerise, solide, du même type histologique que les nodules rénaux. Il s'agit d'un hypernéphrome. On en retrouve également dans le pancréas, la rate, les ganglions. On trouve aussi de nombreux papillomes vésicaux. Ce tableau est interprété comme celui d'une blastomatose multiple avec métastases viscérales d'un hypernéphrome malin.

BERBLINGER signale une maladie de von Hippel chez une femme âgée de 27 ans. Lorsqu'il en fait l'autopsie, il découvre :

- un pancréas très augmenté de volume, rempli de kystes gros comme des pommes, à contenu séreux ou séro-hématique ;
- un foie normal ;
- une tuberculose pulmonaire ;
- de nombreux et volumineux ganglions lymphatiques dans le mésentère.

Dans le cas rapporté par FRIEDRICH-STIEHLER, une tumeur angiomateuse du bulbe, avec kyste du cervelet, hydrocéphalie interne et compression, s'associe à une maladie polykystique du pancréas. On peut en rapprocher l'observation publiée en 1925 par BASSOE et APFELBACH : association d'une hydrocéphalie interne, d'une tumeur gliomateuse du bulbe (caractère angiomateux surajouté) et de kystes rénaux ; il existe aussi un hypernéphrome rénal.

C'est en 1926 que LINDAU, frappé par cette succession de faits, propose une théorie pathogénique globale pour l'ensemble de ces malformations nerveuses et viscérales. Le rapprochement avec la sclérose

tubéreuse de Bourneville saute aux yeux. L'auteur s'appuie d'ailleurs sur de nouvelles preuves anatomo-pathologiques, dont nous extrayons les brefs comptes rendus suivants :

Cas 2 : Fillette : hémangiome kystique cérébelleux. Nombreux kystes de la taille d'un pois dans le pancréas. Les reins renferment plusieurs kystes ; dans le rein gauche se trouve un hypernéphrome.

Cas 4 : Nouveau-né : hémangiome kystique cérébelleux. Adénome bilatéral des capsules surrénales. Angiomatose rétinienne.

Cas 12 : Homme de 32 ans : tumeur grosse comme une cerise, de couleur jaune, située dans le rein droit. Histologiquement : hypernéphrome.

Cas 13 : Femme de 38 ans : hémangiome kystique du cervelet. Kyste de la taille d'une cerise dans le rein gauche. Cavernome du foie. Tumeur cérébrale kystique.

Nous ne quitterons pas ce domaine sans prendre connaissance des altérations relevées par HAMMER, lors de la vérification opérée chez une jeune femme atteinte de maladie de von Hippel et décédée de broncho-pneumonie :

Kystes du pancréas et des ovaires, tumeurs rénales.

L'anatomie pathologique révèle :

— au niveau du pancréas, un lymphangio-endothéliome ;

— au niveau des reins, un angio-épithéliome de von Hanseman ;

— au niveau des ovaires, un hémangio-endothéliome de structure caverneuse.

La description que nous laisse SCHUBACK de son cas mérite d'être reproduite ici pour ses précisions anatomiques et sa valeur démonstrative :

Une femme de 28 ans présente un syndrome syringomyélique et des signes d'hypertension intracrânienne.

A la vérification anatomique post mortem, le diagnostic de maladie de von Hippel-Lindau s'impose. Il s'y ajoute de multiples lésions viscérales : le pancréas pèse 300 g : il est déformé par des kystes gros comme des noix, remplis d'un liquide clair, un peu jaunâtre. En outre, les reins montrent une série de petits kystes renfermant un liquide clair et deux autres tumeurs de la taille d'un haricot, ressemblant macroscopiquement à un hypernéphrome. Les kystes pancréatiques sont tous constitués par un épithélium tantôt cubique, tantôt aplati, comprenant une ou deux ou plusieurs assises cellulaires. Chez cette patiente, l'angiomatose rétinienne et les tumeurs rénales et pancréatiques (hypernéphrome + kystes dysontogénétiques) n'ont eu aucune expression clinique.

Par deux fois, en 1928 et en 1932, H. Kufs attire l'attention sur une manifestation splanchnique peu connue au cours de l'angiomatose rétino-cérébelleuse et prenant de ce fait, valeur de forme cli-

nique : c'est le cavernome hépatique, ou angiome multi-caverneux, dont il rapporte un bel exemple chez un vieillard, ancien épileptique, décédé à 82 ans. Outre une angiomatose du système nerveux central, ce malade présente en effet une tumeur vasculaire, grosse comme deux poings, siégeant à la face supérieure du foie, et gorgée de sang. La glande surrénale gauche est, de plus, en ectopie au niveau de la partie moyenne du bord latéral du rein correspondant.

En 1931, COLLIER publie deux intéressantes observations anatomo-pathologiques d'angiomatose rétino-cérébelleuse concernant deux sœurs :

Cas 1 : Fille de 16 ans : l'atteinte viscérale, outre les lésions classiques du système nerveux, est caractérisée par une tumeur kystique superficielle du rein droit. L'histologie en démontre la nature mixte, angiomatose prédominante.

Cas 2 : Fille de 21 ans : l'examen splanchnique conduit à la découverte d'un nævus du foie, d'un kyste rénal droit, d'un hypernéphrome rénal gauche, et d'une multitude de petits kystes dans les trompes de Fallope.

Après l'apport personnel de ROULET, qui relève deux observations intéressantes :

1) kystes rénaux,

2) hypernéphrome rénal gauche et tumeur carcinoïde du foie, nous trouvons dans la littérature une seconde contribution de HARBITZ, étonnante par sa richesse en localisations tumorales :

Femme de 39 ans ; maladie de Lindau.

Au niveau du fundus, adénome polypoïde. Nombreux kystes pancréatiques, gros comme des pois ou des haricots remplis d'un liquide clair, séreux (cystadénomes pancréatiques). Deux gros reins avec, à leur pôle supérieur, des kystes de la taille d'un pois à une noisette, remplis de liquide clair ; tumeur de 5 cm de diamètre dans le rein droit, du type hypernéphrome. Fibromyome utérin de la taille d'une noix. Hémangiome médullaire.

WOLF et WILENS (1934) décrivent, chez un homme de 33 ans, un angiome kystique du cervelet, un triple angiome de la moelle épinière, une syringomyélobulbie, des kystes multiples du pancréas et des reins, un adénome rénal, un nodule de tissu cortico-surrénal dans un ganglion lymphatique rétro-péritonéal, et une tumeur médullo-surrénale.

VIALLEFONT consacre en 1935 un article très circonstancié au problème de l'angiomatose rétino-cérébelleuse ; il la considère comme l'expression anatomo-clinique d'une pathologie de système et non

d'organe ; de ce fait, il regarde les malformations viscérales comme un signe, et non comme une complication. Il rappelle ensuite la plupart des cas publiés. Signalons, parmi ceux-ci :

HEINE (1923) : kyste du pancréas et des reins ;

JESS (1929) : endocardite fibreuse, déhiscence interventriculaire, gliomatose du pancréas et du rein gauche ;

SLADDEN (1930) : deux petites tumeurs angiomeuses dans le rein gauche.

Grâce à DAVISON, BLOCK et DYKE, nous disposons encore d'une observation très détaillée :

Sujet de 37 ans, pratiquement aveugle par hémorragies rétinienues, successivement droites et gauches. Pour des douleurs et une masse abdominale, on décide une laparotomie exploratrice, qui conduit à la découverte d'une tumeur polykystique, faisant hernie dans le péritoine, et rattachée par un large pédicule au pancréas : il s'agit d'un adénome pancréatique kystique. Il existe un petit kyste translucide au niveau de l'épididyme droit, et de nombreuses télangiectasies sur le tronc.

Sur le plan neurologique, on note une ataxie, une adiadococinésie, une hypotonie musculaire, du nystagmus. Le diagnostic porté est celui d'hémangioblastomatose de la rétine et du système nerveux central. Confirmation en est donnée quelque temps après par l'autopsie :

Nombreux kystes séreux et hématiques derrière l'estomac, dans le mésocolon ; quelques petits kystes dans la région du hile de la rate ; un petit nombre de tumeurs kystiques se retrouve au niveau de la tête du pancréas. Les reins présentent à leur surface de nombreux petits kystes et un discret nodule jaunâtre près du hile droit ; le rein gauche est volumineux, parsemé de télangiectasies sous-capsulaires. Les lésions histologiques correspondent à un hypernéphrome.

L'atteinte rénale est la lésion qui domine dans les cas rapportés par les auteurs suivants :

FRANÇOIS, dont le malade présente une image urographique de reins polykystiques avec deux reins droits, en outre.

GREENE et ROSENTHAL, qui font un diagnostic d'hypernéphrome rénal « in vivo », vérifié histologiquement après néphrectomie ;

CAHILL, MELICOW et GUERRY, qui pratiquent l'exérèse d'un hémangioblastome rénal de 700 g ;

KNODEL, dont la patiente présente un kyste adénomateux et papillomateux du rein gauche.

A propos de deux nouveaux cas de maladie de von Hippel-Lindau accompagnés de syringomyélobulbie, KINNEY et FITZGERALD (1947) sont amenés à mentionner plusieurs localisations tumorales viscérales dignes d'intérêt :

1) Chez un individu de 49 ans, il existait en effet plusieurs kystes pancréatiques, dont les plus gros atteignaient 3 cm ; un rein gauche énorme déformé par une masse nodulaire supérieure, mesurant $10 \times 6 \times 5$ cm, jaunâtre, d'allure fibreuse, et par une autre petite masse du pôle inférieur. Dans le rein droit, il y avait aussi des nodules du même genre, dont l'allure histologique évoquait celle d'un hypernéphrome. Le tissu pulmonaire était fibrosé, mais renfermait par places de petits kystes remplis d'air.

2) Chez une jeune femme de 27 ans, on découvrait, à l'autopsie, des kystes pancréatiques et de petits kystes pulmonaires.

L'angiomatose cérébelleuse, à forme familiale, fait l'objet d'un rapport de TÖNNING, WARREN et BARRIE, dont l'illustration porte sur deux observations bien suivies :

Cas 1 : Femme de 34 ans, opérée à trois reprises pour tumeur cérébrale, angiomeuse. La vérification anatomique montre un hémangio-endothéliome récidivant du cervelet, des kystes multiples du pancréas, des reins et des poumons, un fibrome utérin.

Cas 2 : Femme de 29 ans, sœur de la précédente. Tumeur cérébrale opérée deux fois : angiome. A sa mort, on découvre un carcinome rénal avec métastases pulmonaires.

SCHLETTLER et KLINK publient un travail intéressant en 1949 sur le syndrome de Kartagener ; pour l'illustrer, ils rapportent une curieuse observation dans laquelle coexistent un situs inversus viscéral complet, une polypose nasale et des bronchectasies ; or, leur patiente présente aussi des anomalies vasculaires du fond d'œil, qui évoquent étrangement la maladie de von Hippel. C'est la première fois qu'une telle association est notée.

En 1953, BIRD et KRYNAUW étudient une famille atteinte de maladie de Lindau ; leur cas n° 5 est celui d'une femme reconnue diabétique depuis longtemps.

Cliniquement, on décèle une masse au creux épigastrique. La malade est opérée quelque temps après pour troubles neurologiques ; il s'agit d'un hémangioblastome cérébelleux. Les suites chirurgicales sont mauvaises, la malade meurt. A l'autopsie, on constate un angiome de la rate et une masse pancréatique kystique.

Le travail le plus récent sur la question des lésions viscérales dans la maladie de von Hippel-Lindau est fourni par PLUVINAGE, dont l'ouvrage fait autorité en la matière.

Pour clore cet exposé récapitulatif, nous faisons état de nos observations originales au chapitre suivant.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Maladie de von Hippel + kyste rénal.

LEF. . Emile, 33 ans, ouvrier agricole dans la Marne. Sujet à des épistaxis répétées.

Consulte pour la première fois en avril 1955 pour baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit. Les examens spécialisés permettent de conclure à une maladie de von Hippel ; le fond d'œil droit présente, en effet, les signes classiques de l'angiomatose rétinienne avec ses trajets vasculaires allongés et élargis et un nodule discoïde rougeâtre en saillie. Le patient accepte une mise en observation au Service de Neurologie pour bilan complémentaire.

L'examen clinique général est négatif dans l'ensemble.

Il n'en est pas de même en ce qui concerne le système nerveux.

Sur le plan neurologique, il existe :

- du steppage à gauche avec pied creux,
- une cyphose dorsale,
- une abolition des réflexes rotuliens et achilléens,
- une amyotrophie en chaussette de la partie inférieure des jambes,
- un réflexe nauséeux émoussé,
- il n'y a pas de signe de Babinski.

On ne décèle aucun signe de la série cérébelleuse. L'étude de la sensibilité superficielle et profonde est pratiquement normale. Le fond d'œil, en dehors des signes d'angiomatose rétinienne droite, ne montre rien.

B. W. sanguin négatif.

Ponction lombaire : liquide clair renfermant 1,8 cellule, 0,19 g albumine, 0,85 g sucre.

E. E. G. : rythme de base alpha de 10 cycles/seconde, peu abondant dans l'ensemble ; rythme bêta peu ample de 10-15 cycles/seconde. La réaction d'arrêt est sensible. Il apparaît des ondes thêta, irrégulièrement, mais en grand nombre, sur les dérivations transverses. La stimulation lumineuse entraîne bien le rythme cérébral.

Au total, les altérations sont mineures, mais diffuses sur le scalp. Radiographie pulmonaire : normale.

Appareil cardio-vasculaire : aucune anomalie décelable cliniquement.

Appareil urinaire : les urines sont de composition normale, ne renfermant ni sucre, ni albumine. On pratique cependant systématiquement une urographie intra-veineuse : les deux reins sécrètent dans les délais habituels. Au-dessus du calice supérieur droit apparaît une image arrondie, grosse comme une noix (fig. 16), qui persiste après décompression. Les calices semblent plus étirés que normalement du côté gauche. Une telle image peut évoquer aussi bien un kyste congénital qu'une cavité d'abcès ou de tubercule,



Fig. 16 — Observation n° 1

Image ovale au pôle supérieur du rein droit.

Ecartement du calice supérieur du rein gauche (urographie intra-veineuse).

Pour des raisons personnelles, le malade quitte rapidement le Service, refusant des examens plus poussés.

Par son médecin traitant, nous apprenons qu'à l'heure actuelle, c'est-à-dire trois ans plus tard, et sans aucune thérapeutique, le patient se porte bien. Il ne présente aucune complication apparente. Cette évolution, combinée aux recherches étiologiques infectieuses négatives pratiquées sur les urines lors de l'hospitalisation, vient confirmer l'idée d'une malformation rénale congénitale, certaine à droite, probable à gauche.

RÉSUMÉ : Angiomasose rétinienne droite chez un patient de 33 ans, sans signes d'angiomasose cérébelleuse : maladie de von Hippel. Le tableau neurologique se complète d'un syndrome évoquant l'amyotrophie de Charcot-Marie : cyphose dorsale, pied creux, amyotrophie en chaussette, aréflexie des membres inférieurs.

A l'urographie, découverte d'un kyste rénal supérieur droit ; possibilité d'anomalies rénales gauches.

OBSERVATION N° 2

**Maladie de von Hippel-Lindau + cystadénome pancréatique
et tumeur mixte du rein.**

(Observation due à l'extrême obligeance du Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers)

M^{lle} HEN. . , 22 ans (I. B. 130/38).

Antécédents héréditaires : Le père, Gustave H. . , est mort en 1926 ; il présentait une tumeur du cervelet avec une rétinopathie.

Histoire de l'affection actuelle : En octobre 1936, la malade commence à se plaindre de violents maux de tête à début brusque avec vomissements fréquents, plusieurs fois par jour, et une température oscillante. Au bout d'une quinzaine de jours, la céphalée s'améliore, les vomissements s'atténuent ; mais la malade continue à se plaindre d'une lourdeur dans la nuque. Quelque temps après, nouvelles crises de céphalées. Les radios et les examens O. R. L. et oculaire sont négatifs.

Au moment de notre examen (janvier 1937) : céphalées sus-orbitaires, vomissements matinaux en fusée, sans nausées ni malaise préalable. Pas de troubles de la marche. Légers troubles de la vue, surtout à l'œil droit. Examen objectif absolument négatif, sauf une lenteur des réflexes pupillaires à l'œil droit. La malade est d'un type somatique court avec un développement sexuel précoce, toison pubienne très abondante.

Dans le courant du mois d'avril, on voit apparaître des réflexes pendulaires avec hypotonie musculaire à gauche. L'examen vestibulaire est en faveur d'une lésion cérébelleuse gauche.

En novembre de la même année, la malade se plaint d'une gêne subjective de la marche, mais objectivement on ne constate pas d'ataxie. Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont vifs ; les réflexes des membres supérieurs sont nets ; la patiente accuse des douleurs au niveau de la région interscapulaire.

Au fond d'œil, à droite : papille de stase, étoile maculaire et présence d'une grosse veine fortement dilatée au niveau de la choroïde.

L'exploration du cervelet (Professeur P. MARTIN) montre une herniation cérébelleuse très importante et une tumeur dans la partie latérale du lobe droit. Cette tumeur est dure, se sépare assez facilement du tissu sain ; une ponction donne du sang rouge en jet. De petits fragments sont enlevés pour examen.

L'étude histologique montre qu'il s'agit d'un angioréticulome cérébelleux.

Cet angioréticulome atteint tout un hémisphère et ne peut être enlevé.

Evolution : En décembre 1937, malgré la radiothérapie, la malade fait une récurrence et succombe.

Autopsie : Femme amaigrie, rien de particulier au niveau de la peau.

A la palpation de la face postérieure du crâne, enfoncement des deux écailles occipitales, suite d'une ancienne intervention.

Le cerveau ne présente macroscopiquement rien de particulier.

Le détachement du cervelet est très pénible, parce que les lobes postérieurs sont bloqués au niveau du trou occipital et de la partie inférieure restante des écailles cérébelleuses par des adhérences méningées très denses. On découvre à droite, à la face inférieure du lobe cérébelleux, une tumeur rougeâtre de la grosseur d'un œuf de poule, fortement adhérente à la dure-mère et d'une consistance assez dure. Sur la ligne médiane, cette tumeur se continue par un tissu qui plonge dans la citerne cérébello-occipitale, tissu beaucoup plus friable qui tombe en bouillie au cours de l'enlèvement de l'organe.

L'hypophyse est un peu plus congestionnée qu'habituellement. Le restant de la base du crâne ne montre rien d'anormal.

A l'ouverture du thorax, les poumons sont gorgés de sang (pneumonie hypostatique). Du côté du cœur, rien d'anormal.

Le foie a son volume normal.

La rate ne présente rien de particulier.

Les reins sont un peu plus gros que normalement. Le rein gauche est plus épais et plus dur (dégénérescence polykystique ?).

Le pancréas présente de multiples kystes à contenu jaune et brunâtre, de la grosseur d'un petit pois à celle d'une bille.

La thyroïde a son volume normal.

L'utérus, les trompes, les ovaires, la vessie, ne présentent aucune anomalie et ne sont pas prélevés.

Etude histologique des pièces prélevées :

1) *Cervelet* : Hémangio-endothéliome pur ; pas de participation gliale notable, pas de cellules spumeuses ; on ne rencontre par places qu'une légère infiltration graisseuse fixe dans des cellules interstitielles.

2) *Pancréas* : Le parenchyme glandulaire est le siège de multiples tumeurs kystiques de taille très inégale ; chacune d'entre elles est bordée par une paroi lisse et mince, de nature épithéliale. Dans l'intervalle des kystes, le tissu pancréatique reste normal. Il faut noter également que la glande est entourée par une coque fibreuse très épaissie.

3) *Reins* : En périphérie, le tissu rénal est normal ; vers le centre de la coupe, on individualise avec facilité une zone profondément remaniée, bien délimitée du parenchyme ambiant par une bande de tissu fibreux d'origine capsulaire, très épais à certains endroits, bien que légèrement dissocié. Cette zone est constituée par un adénome trabéculaire à cellules claires. Au sein de cet adénome, on remarque la richesse en vaisseaux sanguins, artérioles, mais surtout réseau capillaire très fourni, et l'existence de petites plages lipomateuses. Enfin, l'ensemble est dissocié par un tissu fibreux fortement prolifératif, cédant parfois la place à du tissu myomateux, en particulier au contact ou à proximité des vaisseaux artériels. L'ensemble de cette tumeur correspond à la tumeur rénale mixte désignée sous le nom d'adéno-fibro-angio-lipo-myome.

RÉSUMÉ : Maladie de von Hippel-Lindau de caractère hérédofamilial chez une jeune femme de 22 ans, avec tumeur cérébelleuse et lésions vasculaires choroïdiennes.

La chirurgie et la radiothérapie ne peuvent empêcher l'évolution fatale. On découvre à l'autopsie, outre les lésions correspondant aux signes cliniques, un adénome polykystique du pancréas et une tumeur mixte hypernéphroïde du rein gauche.

Résumé de nos observations personnelles

Nous disposons d'un matériel beaucoup plus restreint pour la maladie de von Hippel-Lindau, ce qui s'explique facilement par la rareté de cette affection.

Nous présentons seulement deux observations d'inégale valeur, d'ailleurs.

En effet, la première est uniquement clinique et radiologique : découverte d'un kyste rénal isolé chez un patient atteint d'angiome de la rétine (maladie de von Hippel).

La deuxième observation est plus intéressante, puisqu'elle comporte l'association d'une tumeur mixte du rein et d'un cystadénome pancréatique.

IV - ANGIOMATOSE ENCÉPHALO-TRIGÉMINÉE

MALADIE DE STURGE-WEBER

A - RAPPEL HISTORIQUE

LES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

A la suite de BERGSTRAND, on désigne sous le nom de « maladie de Sturge-Weber-Krabbe » une forme très particulière d'angiomatose dont les différents caractères ont été bien précisés par LARMANDE (1948).

L'affection se présente comme l'association :

- d'une angiomatose cutanée, muqueuse, choroïdienne, ménagée et encéphalique,
- d'un syndrome hypertrophique hémicranio-facial,
- d'une aplasie cérébrale localisée avec gliomatose,
- de calcifications corticales visibles sur les clichés radiographiques simples.

Toutes ces lésions céphaliques ont un caractère commun : elles sont systématisées et strictement unilatérales. Elles engendrent des troubles neurologiques, des troubles mentaux, des troubles oculaires.

Le nom de SCHIRMER ne figure pas dans la trilogie nominale retenue pour désigner la maladie ; pourtant c'est le premier auteur à signaler la coïncidence d'un angiome facial et d'un glaucome du même côté, en 1860. Quelques années plus tard, STURGE publie l'observation princeps d'un enfant présentant un nævus facial, un glaucome congénital homolatéral et des crises bravais-jacksoniennes contro-latérales ; les troubles cérébraux lui font soupçonner l'existence, au niveau du cerveau, d'un « nævus analogue à celui trouvé

sur la peau ». Confirmation de cette hypothèse est donnée en 1901 par KALISCHER. En 1922, WEBER, et en 1923, DIMITRI, décrivent l'image radiologique. En 1932, Knud KRABBE localise les calcifications dans les 2° et 3° couches corticales.

ETIOLOGIE

A cause des limites assez mouvantes des différentes formes cliniques, il est impossible de se faire une idée précise de la fréquence de cette maladie : disons simplement que sur les 270 cas relevés dans la littérature en 1949, BLUM et MUTRUX estiment que 15 % seulement présentent une symptomatologie complète.

Selon BEAUDOUIN, l'affection paraît plus fréquente dans le sexe masculin que dans le sexe féminin, ce qui n'est pourtant pas l'avis de TOURAINE et RENAUD.

Les causes déterminantes les plus diverses ont été incriminées, en particulier les infections, sans preuve valable. La maladie est en fait surtout congénitale ; dans certains cas, elle est familiale et héréditaire, se transmettant suivant un mode dominant (KOCH, 1940).

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

On distingue habituellement dans les formes complètes un ensemble de quatre signes élémentaires formant une tétralogie symptomatique.

1) *Les signes cutanéomuqueux* : ils sont représentés par un naevus flammeus facial ou angiome, soit plan, soit tubéreux, appelé vulgairement « tache de vin », de taille variable (de quelques centimètres carrés à une vaste nappe recouvrant la face ou débordant largement celle-ci). En règle, cette malformation vasculaire est unilatérale et siège dans le territoire de la branche ophtalmique du trijumeau : front surtout, parfois cuir chevelu ; elle intéresse plus rarement le territoire du nerf maxillaire inférieur. Bien que rarement signalée, une hémihypertrophie cranio-faciale est de règle.

2) *Les manifestations neuro-psychiques* : variables dans leur nombre et leur intensité, elles comprennent :

— *des crises comitiales*, très fréquentes, dominant la scène clinique ; elles débutent tôt, dans la première ou la seconde enfance. Elles consistent en crises généralisées, en crises motrices bravais-jacksoniennes ou en absences.

— *des troubles psychiques*, qui sont la règle pour CROUZON. Il s'agit de troubles intellectuels allant de l'idiotie profonde à la débilité mentale simple. On signale, également, des troubles du caractère et du comportement, de la bradypsychie, de la dépression.

— *des troubles neurologiques* : en dehors de la comitativité, on rencontre une hémiplégie ou une hémiparésie, une monoplégie, des troubles sensitifs, localisés, bien entendu, du côté opposé au nævus, des paralysies des nerfs craniens, une aphasie, des signes de la série cérébelleuse, des signes infundibulo-hypophysaires.

3) *Les manifestations glaucomateuses* : le glaucome, congénital ou acquis, est une éventualité des plus fréquentes ; les cas les plus caractéristiques sont ceux où il s'accompagne d'une augmentation de volume du globe, réalisant un type de buphtalmie ou d'hydrophthalmie. Le glaucome siège en général d'un seul côté, toujours du côté du nævus facial. On s'accorde pour reconnaître que les troubles oculaires dans cette maladie sont sous la dépendance d'un angiome de la choroïde, qui est pratiquement constant, du point de vue anatomopathologique.

4) *L'aspect radiologique* : les clichés simples du crâne montrent des calcifications corticales en « traînées flexueuses, entrelacées, vermiculaires, d'aspect festonné, grillagé ». Elles siègent du côté de l'angiome facial, le plus souvent dans la région temporo- ou pariéto-occipitale.

Sur le plan histologique, il faut étudier séparément les différentes lésions :

— le nævus flammeus est un angiome de type banal, capillaire ;

— l'angiome cérébral, fréquemment localisé au pôle occipital, est développé dans la leptoméninge, mais peut déborder vers la dure-mère et la paroi osseuse d'une part, vers le cortex d'autre part ; on en distingue un type caverneux et un type variqueux ;

— le tissu cérébral présente des hétérotopies cellulaires et des zones d'atrophie corticale avec sclérose gliale secondaire aux troubles circulatoires ;

— les calcifications, radiologiquement visibles, sont dues à la présence dans les parois des vaisseaux et au sein du parenchyme nerveux, d'une substance de nature chimique inconnue, qui appelle une précipitation calcaire ;

— les lésions oculaires consistent essentiellement en un angiome de la choroïde, de constitution voisine de celle de l'angiome méningé.

B - LOCALISATIONS VISCERALES DE L'ANGIOMATOSE ENCEPHALO-TRIGEMINEE

I - ETUDE CHRONOLOGIQUE

Si la neurofibromatose de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la maladie de von Hippel-Lindau ont pour caractère fréquent de s'accompagner de lésions et de manifestations viscérales, il semble en aller tout différemment pour l'angiomatose encéphalo-trigéminee. La découverte d'une atteinte splanchnique est exceptionnelle : c'est du moins ce qui ressort d'une étude approfondie des différents cas publiés.

Si nous interrogeons les faits par ordre chronologique, nous constatons que, les premiers, LANNOIS et BERNOUD, en 1898, étudiant une observation sur un plan purement clinique, signalent une extension de l'angiome facial à la moitié correspondante de la langue.

Beaucoup plus tard, HUDELO signale un cas très particulier d'hémorragies digestives réitérées :

Il s'agit d'un sujet jeune qui, à l'âge de 19 ans, présente, coup sur coup, deux gastrorragies. Il est porteur d'un glaucome et d'un nævus facial. Peu de temps après avoir été l'objet d'une présentation dans une société savante, il récidive en faisant une nouvelle et violente hématomèse terminale. L'autopsie ne peut être pratiquée.

MEIGNANT et BEAUDOUIN, en particulier dans la thèse de ce dernier (Nancy, 1946), signalent des cas identiques d'hémorragies digestives, rapportées par BELTMANN : gastrorragies, et par KNAPP : mëlæna.

Ces hémorragies évoquent l'idée de tumeurs næviques profondes, viscérales, qu'on n'a, d'ailleurs — semble-t-il — jamais vérifiées. Des angiomes sont signalés aussi au niveau des muqueuses nasales, buccales, au niveau de la luette, au niveau du tractus gastro-intestinal et, éventuellement, du foie. Effectivement, c'est le cas du malade de KRAUSE.

Abordant l'étude des anomalies de développement des vaisseaux méningés, POTTER constate leur fréquence, mais souligne leur association habituelle à des anomalies vasculaires de la face et de la

rétine (maladies de von Hippel-Lindau et de Sturge-Weber). Prenant un exemple, il rapporte le protocole de trois observations anatomo-cliniques concernant des enfants nouveau-nés : dans les trois cas, il existe — outre des anomalies grossières des vaisseaux méningés (angiome méningé) — une hypertrophie cardiaque sans rhabdomyome histologique. Pour une de ces observations, on découvre aussi des défauts dans l'implantation des veines pulmonaires et un angiome superficiel du foie.

En 1953, GRAUL fait un travail comparatif d'ensemble sur les tableaux cliniques étiquetés : syndrome de Klippel-Trénaunay, syndrome de Parkes-Weber, maladie de Sturge-Weber. L'auteur y voit une seule et même affection qu'il désigne sous le nom de « hamartome ecto-neurodermique ». Vingt et un cas sont analysés, dont une observation concernant une jeune femme de 23 ans : celle-ci présente tous les signes cutanés et nerveux d'une angiomatose encéphalo-trigémisée ; mais elle se signale aussi par des marques importantes d'hypogénitalisme, pour lequel GRAUL ne fournit aucune explication.

De leur côté, YAKOVLEV et GUTHRIE découvrent chez un de leurs malades une tumeur pancréatique.

Les thèses toutes récentes de M^{me} CHIC (1956, Paris) et de M^{me} DELATTRE (1957, Paris) reprennent le même problème, à propos des quelques cas connus de troubles viscéraux, mais n'apportent aucun élément nouveau dans la discussion.

C'est en 1957 que paraît un des mémoires les plus complets consacrés à l'histopathologie des lésions accompagnant l'angiomatose encéphalo-trigémisée. Il est dû aux recherches de WOHLWILL et YAKOVLEV. Etant donné son importance et le retentissement auquel il donnera lieu comme élément de base, nous en ferons de larges extraits. Les auteurs reprennent dans leur article, sur un plan anatomo-pathologique, les observations étudiées antérieurement par YAKOVLEV et GUTHRIE sur le plan clinique.

Quatre cas retiendront tout particulièrement notre attention :

Cas 1 (cas 9 de YAKOVLEV et GUTHRIE) :

Homme de 40 ans porteur d'un nævus vasculaire facial bilatéral ; épilepsie. Mort par péritonite aiguë.

Autopsie : Dans le lobe moyen du poumon droit, masses spongieuses d'environ 5 cm de diamètre : striction de l'angle colique gauche, avec perforation de la paroi antérieure du côlon descendant, distendu et gangrené. Lésions cérébro-méningées classiques.

Histologie : La plèvre est épaissie par de l'œdème, des hémorragies et une importante prolifération de capillaires (dont la lumière est

élargie), de veines à paroi mince, et de quelques artères ; le poumon est occupé en majeure partie par un angiome essentiellement veineux.

Dans la région colique occluse, au niveau de l'angle splénique, la couche sous-muqueuse est irrégulièrement épaissie par quelques très larges veines, avec processus hémorragique récent et œdème interstitiel. La paroi d'une de ces veines est ouverte. La structure de la paroi veineuse est normale par places ; à d'autres, elle est dépourvue de fibres élastiques et présente un accroissement du tissu collagène. Des modifications semblables existent au niveau de la zone sous-séreuse ; dans la couche musculieuse, on distingue des infiltrats granuleux avec, également, prolifération vasculaire et hémorragies.

Cas 2 (cas 14 de YAKOVLEV et GUTHRIE) :

Femme de 48 ans : nævus couleur « vin de Porto » sur le côté droit du front et sur la lèvre supérieure ; calcifications de la région occipitale, visibles sur les clichés du crâne.

Mort au cours d'une crise épileptique.

Autopsie : Lésions cérébrales typiques de la maladie de Sturge-Weber. Les autres organes ne présentent aucune modification macroscopique, à l'exception de la découverte d'un rétrécissement mitral peu serré, d'une athérosclérose modérée de l'aorte, et de quelques fibromyomes utérins intramuraux et sous-séreux.

Histologie :

Epiphyse : Dans l'ensemble, gliose prononcée du parenchyme pinéal ; en un endroit, important paquet vasculaire, le plus souvent de type artériel ; les vaisseaux sont légèrement épaissis, avec dissociation de la membrane élastique interne.

Hypophyse : La capsule de la glande est épaissie par la prolifération de nombreux petits vaisseaux, identifiés comme des artères.

Surrénales : Très forte augmentation du nombre des artères et des veines, en périphérie du tissu glandulaire.

Pancréas : On y découvre un conglomérat vasculaire circonscrit, constitué d'éléments artériels et veineux. Les artères sont irrégulières, avec développement important du tissu conjonctif riche en fibroblastes ; la lumière est oblitérée par du tissu fibreux, résultant probablement d'un thrombus organisé.

Ovaires : Formations angiomeuses, localisées au cortex et à la médullaire, comportant artères et veines. Il existe quelques agrégats de petites artères avec une forte prolifération de la capsule fibreuse dont les fibres collagènes entourent concentriquement les vaisseaux. Alors que la structure des veines est normale, par contraste celle des artères montre d'importantes modifications : en particulier, une endartérite oblitérante, une fibrose et une hyalinisation de la média, parfois de toute la paroi ; une absence de fibres élastiques, des altérations variées de la membrane élastique interne, des thrombi organisés.

Outre les angiomes, l'ovaire renferme un seul follicule de de Graaf ; il n'y a ni follicules primaires, ni corps jaunes.

Cas 3 (cas 11 de YAKOVLEV et GUTHRIE) :

Homme de 29 ans. Hémiplégie droite infantile, épilepsie, nævus « vin de Porto » du côté gauche de la face, buphtalmos et angiome choroïdien.

Bronchopneumonie. Exitus en crise convulsive.

Autopsie : Aucune altération macroscopique significative dans les différents organes examinés, à l'exception des lésions pulmonaires de nature infectieuse.

Histologie :

Hypophyse : La vascularisation du lobe postérieur est considérablement augmentée; appendue à la glande, il existe une excroissance polypoïde consistant presque exclusivement en vaisseaux, surtout sous la forme de veines avec une paroi épaisse et fibreuse dépourvue de fibres élastiques. Dans la lumière de certains vaisseaux, on trouve des thrombi hyalins.

Thyroïde : La glande présente des modifications histologiques caractéristiques d'un goître adénomateux.

Cas 4 (cas 12 de YAKOVLEV et GUTHRIE) :

Femme de 30 ans : épilepsie, large tache « vin de Porto » sur l'hémiface droite, buphtalmos et angiome choroïdien droit. Décès.

Autopsie : Dans le poumon gauche, deux nodules fermes, rouge sombre, d'environ 3 à 4 mm de diamètre. Lésions cérébrales typiques d'angiomatose trigéminale.

Histologie :

Hypophyse : Adhérent à la capsule, on trouve un agrégat de veines et de capillaires, ressemblant à un cavernome; le tissu environnant est infiltré d'hémorragies. Une formation angiomateuse identique existe dans le lobe postérieur, quelques vaisseaux y apparaissent thrombosés; en outre, les capillaires sont remarquablement dilatés.

Surrénales : Dans le tissu qui entoure les deux glandes, on note un développement marqué des petites artères et des veines.

Ovaires : On ne trouve que quelques follicules primaires, un petit kyste folliculaire, un corps jaune et un corps hémorragique récent.

Le dernier travail en date sur les lésions viscérales accompagnant la maladie de Sturge-Weber concerne un cas d'agénésie totale du système urinaire haut (rein et uretères). L'observation est celle d'un enfant prématuré, mort-né, ne présentant pas d'angiome cutané, mais des altérations du réseau vasculaire méningo-cérébral absolument superposables à celles de l'angiomatose encéphalo-trigéminée. Les auteurs, BYRNES et BOELLAARD, signalent aussi l'existence d'une communication interventriculaire. Ils précisent que des constatations identiques avaient été établies en 1940 par KÖHLER dans des

circonstances assez voisines : prématuré également, sans angiome facial, mais avec angiomatose diffuse des vaisseaux méningés et sous-épendymaires, et agénésie bilatérale réno-urétérale.

Notre contribution personnelle consiste en une série de 5 observations, dont le détail est donné ci-après.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Angiomatose de Sturge-Weber + angiofibrose viscérale.

(Observation due à l'amabilité du Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers.

Etude neuropathologique déjà publiée en 1951, par G. MYLE.)

WEG... Homme de 37 ans, porteur d'un angiome cutané de la région frontale droite, comportant deux grands lobes en raquette ; la plus grosse tumeur a son pédicule juste en avant du bregma, et prend obliquement et en dehors jusqu'au devant de l'œil droit. Il s'agit d'un angiome non pulsatile, non réductible. La veine temporale droite est légèrement variqueuse.

Légère scoliose dorsale à convexité gauche. Triangle pileux sacré très marqué, par rapport à la pilosité des membres et du dos. Légère hypoplasie de l'hémicorps gauche. Lobule des oreilles adhérent.

Sur le plan neurologique, on ne note rien de bien particulier, sauf quelques erreurs à l'exploration de la sensibilité thermique au pied gauche. Crises comitiales peu fréquentes.

Examen ophtalmologique : strabisme divergent, anisocorie (pupille droite plus dilatée que pupille gauche) ; les fonds d'yeux sont normaux ; hémianopsie gauche.

Crâne : hypoplasie de l'hémicrâne droit, ostéoporose très marquée dans la région frontale droite. Le réseau vasculaire de l'hémicalotte droite est hyperplasique, il existe une communication vasculaire du réseau endocranien avec l'angiome par les lacs sanguins du crâne. Calcifications en lignes flexueuses typiques dans le pôle occipital droit jusque dans la région rétrosellaire.

Examen histologique des pièces nécropsiques (I. B. 5/43) :

1) *Cerveau* (écorce cérébrale) : Nombreuses calcifications disséminées en grains isolés ou en amas (calcosphérites) dans le cortex et le centre ovale. Calcification des parois vasculaires. Gliose importante. Lésions graves avec sclérose cellulaire dans les couches II et III.

2) *Reins* : Le parenchyme rénal est macroscopiquement normal ; à un examen soigneux, on note cependant l'existence de véritables lacs sanguins en certaines zones de la préparation, dissociant la structure d'ensemble, lacs alimentés par des capillaires dilatés à parois très minces. On remarque également un processus diffus, mais discret, de sclérose glomérulaire débutante.

3) *Pancréas* : Les îlots de Langerhans, par ailleurs normaux, sont très nombreux ; il n'existe pas non plus d'altérations du tissu pancréatique exocrine dont les acini sont bien constitués. Par contre, la coupe se révèle particulièrement et exceptionnellement riche en vaisseaux sanguins de tous types, prenant par place un caractère nettement angiomateux : accroissement du nombre des capillaires, dilatation importante de la lumière, parois amincies, disparaissant volontiers dans certaines zones pour constituer de véritables laes sanguins.

4) *Foie* : On reconnaît facilement la structure lobulée caractéristique du fragment hépatique examiné ; on note un certain degré de stéatose, d'une importance cependant modérée. Par contre, on remarque une nette dissociation des travées de parenchyme noble en courts boudins, par suite du développement extraordinaire du système intermédiaire kûpférien. Enfin, il existe des plages arrondies où le parenchyme hépatique est étouffé par une réaction fibreuse péri- et centro-lobulaire.

5) *Rate* : La structure générale de l'organe splénique est conservée avec ses zones claires (pulpe blanche renfermant les îlots germinatifs) et foncées (pulpe rouge). On est frappé pourtant par l'extraordinaire prolifération du système vasculaire ; on remarque ainsi l'existence de grosses artères à parois épaissies et plus ou moins hyalinisées.

RÉSUMÉ : Angiomatose encéphalo-trigémisée typique étudiée sur le plan histologique en l'absence de signes cliniques évocateurs de lésions viscérales : on découvre ainsi une angiomatose rénale discrète, une angiomatose splénique et surtout pancréatique beaucoup plus marquée, et des remaniements scléreux du foie.

OBSERVATION N° 2

Angiomatose de Sturge-Weber + lésions viscérales (surrénales, reins, cœur, pancréas).

(Observation aimablement fournie par le Docteur VAN BOGAERT, Institut Bunge, Anvers.)

JAC . Germain, 40 ans.

Dans les *antécédents*, rien de particulier.

Au point de vue clinique, l'épilepsie existe depuis l'enfance. Elle est du type bravais-jacksonien. Elle a débuté vers l'âge de 2 ans au membre supérieur droit. A l'âge de 15 ans, le malade présente en moyenne deux accès par semaine, mais il peut en présenter jusqu'à 7 et 8 par jour.

A l'examen clinique, il existe un angiome tubéreux couvrant la plus grande partie de l'hémifront gauche, se prolongeant dans le cuir chevelu, au niveau de la joue et à la racine du nez. Il y a une tache semblable au niveau de l'oreille gauche, et quelques taches sont disséminées dans la région latérale du cou.

A l'examen neurologique : aspect d'hémiplégie cérébrale droite avec hypertonie.

A l'examen radiologique du crâne, on note des calcifications importantes dans toute la région pariéto-occipitale gauche. Elles sont typiques de l'angiomatose encéphalo-trigémisée.

Le fond d'œil des deux côtés est normal.

L'encéphalographie par voie lombaire montre une augmentation de

taille du ventricule gauche, particulièrement dans les régions moyenne et postérieure. La corne temporale est également augmentée de volume en comparaison avec celle du côté droit.

Evolution : Dans les dernières années, l'état mental s'est aggravé, les crises sont devenues plus nombreuses et le malade succombe au cours d'un état de mal épileptique.

L'autopsie confirme l'existence d'un angiome méningé associé à l'angiome cutané : à l'ouverture du crâne on tombe en effet sur une nappe vasculaire méningée couvrant toute la région pariéto-occipitale gauche, à peu près jusque vers la scissure de Sylvius, et très avant de la région motrice, empiétant sur le pied de F1-F2. On note également un léger développement du réseau capillaire sur le pôle occipital droit. L'hémisphère cérébelleux droit est plus petit que le gauche.

Etude histologique des viscères (I. R. 37/52) :

1) *Pancréas* : Au milieu du tissu glandulaire exocrine à disposition acineuse respectée, on voit quelques rares îlots de Langerhans normalement constitués. Plusieurs plages du parenchyme sécrétoire externe présentent des signes de dégénérescence avec vacuolisation cytoplasmique et nucléolyse progressive.

2) *Surrénales* : Si la partie centrale, médullaire, semble normale, on remarque au niveau de la zone glomérulée du cortex une vacuolisation cellulaire avec présence de grandes cellules claires de caractère adénomateux. Les zones fasciculée et réticulée sont parfois dissociées par des flaque hémorragiques provenant de capillaires nombreux et dilatés, dont la paroi disparaît par places.

3) *Reins* : En périphérie du parenchyme, il existe un certain nombre de plages nettement individualisées, prenant un aspect fibromateux, avec développement important du tissu fibreux interstitiel qui finit par englober et étouffer un certain nombre de glomérules rénaux. De temps en temps, ces petits fibromes sont centrés par des vaisseaux, généralement des artérioles, plus rarement des capillaires, en nombre important.

4) *Foie* : On relève simplement une très légère stéatose avec distension des sinusoides centro-lobulaires.

5) *Poumons* : Sur certaines préparations, on ne constate que de l'œdème, de la fibrine dans certains groupes alvéolaires, de l'emphysème modéré, alternant avec des zones moins aérées. Sur d'autres préparations, les altérations sont plus profondes. Il faut signaler des zones de caséification avec parfois un peu de fibrose à la périphérie, et des cellules géantes de Langhans. On constate en outre, par endroits, une véritable abcédation (large infiltration purulente). Dans certaines bronches, présence de sang. Aspect général de tuberculose pulmonaire.

6) *Cœur* : Au sein de fibres musculaires striées, parfaitement normales, on voit s'individualiser, sans transition aucune, des zones d'allure fibreuse, isolant dans leurs mailles des cellules généralement polygonales à noyau petit et central et à cytoplasme vacuolisé très clair (contenu lipidique et glycogénique?). L'ensemble évoque assez bien l'image du rhabdomyome cardiaque classique.

RÉSUMÉ : L'examen histologique systématique des viscères d'un patient présentant une maladie de Sturge-Weber vérifiée à l'autopsie,

permet de constater des lésions sans traduction clinique : indépendamment d'une tuberculose pulmonaire, il existe un rhabdomyome du cœur, des fibro-angiomes minuscules du parenchyme rénal, une dégénérescence pancréatique, de petits angiomes de la surrénale avec tumeur hyperplasique adénomateuse à cellules claires.

OBSERVATION N° 3

Angiomatose de Sturge-Weber + lésions viscérales (poumons, surrénales, reins, thyroïde).

(Observation due à l'obligeance du Docteur VAN BOGAERT, Institut Bunge, Anvers. Déjà étudiée sur le plan neuropathologique par P. DANIS et L. VAN BOGAERT.)

Femme DE DEC . Issue d'une famille aux antécédents neurologiques nombreux : malformations congénitales multiples, schizophrénie, hydrocéphalie, etc...

Antécédents personnels : Crises bravais-jacksoniennes + hémiplegie gauche de type infantile. Angiome facial vineux et érectile de l'hémiface droite intéressant le front, la tempe, l'oreille, la joue, le cou, les lèvres supérieure et inférieure. L'angiome s'étend aux muqueuses : langue, hémivoile droit palatin.

Les fonds d'yeux sont normaux.

A l'autopsie : Il existe un angiome choroïdien « muet », puisqu'il n'a entraîné aucun signe décelable « in vivo ».

Au niveau du cerveau, on note une angiomatose temporo-occipitale à prédominance unilatérale droite, se compliquant d'une angiomatose du cervelet et du tronc cérébral, hétérolatérale, avec calcifications du cortex cérébelleux. Ce revêtement angiomateux s'étend au nerf optique (portion intracérébrale), au chiasma, au noyau pré-optique, aux méninges spinales et aux racines antérieures de la moelle.

Le cœur a son aspect normal, il n'existe pas de lésions valvulaires.

A l'ouverture de l'abdomen, le foie, la rate, l'intestin et l'estomac ne montrent rien de particulier. Développement important des ganglions mésentériques et épiploïques. Pas d'angiome du foie, pas de kystes du pancréas.

Les reins ont leur aspect habituel et ne sont pas augmentés de volume. Le bassinet droit est distendu et renferme un peu de liquide sanglant. L'uretère gauche est double.

Les ovaires, l'utérus, les trompes ont leur aspect normal.

Les surrénales sont macroscopiquement plus grosses que normalement.

Etude histologique (I. B. 38/48) :

L'examen anatomo-pathologique ne permet pas de mettre en évidence de télangiectasies, ni d'angiomes macroscopiquement visibles. Par contre, on relève un certain nombre de lésions viscérales microscopiques :

1) *Rate* : Les corpuscules de Malpighi sont intacts, mais on note une forte hyalinisation des artères et une importante congestion de la pulpe rouge.

2) *Pancréas* : Aucune altération pathologique décelable.

3) *Cœur* : Le myocarde est fortement dissocié en bandes et en petits fragments, mais la structure normale est partout conservée.

4) *Intestin* : Toutes les couches sont intactes ; on note simplement quelques infiltrats de cellules rondes dans la sous-muqueuse.

5) *Foie* : Dilatation des capillaires centro-lobulaires avec stéatose modérée, localisée principalement autour des veines centro-lobulaires.

6) *Surrénales* : La distinction entre cortex et médulla est facile à reconnaître. Dans l'ensemble, le parenchyme paraît normal ; on remarque cependant que la zone corticale est particulièrement riche en lipoïdes (aspect turgescent et transparent des cellules) et réalise par endroits l'aspect d'un adénome hyperplasique à cellules claires.

7) *Thyroïde* : Les vésicules thyroïdiennes sont petites, bordées par un épithélium à une couche unique de cellules cubiques. Seules, quelques vésicules renferment un peu de substance colloïde ; la plupart sont vides. Le tissu interstitiel est fortement développé, prenant un caractère très fibreux ; il est particulièrement riche en vaisseaux artériels et veineux, et en capillaires, réalisant par place de véritables petits angiomes.

8) *Reins* : La zone des glomérules rénaux est envahie parfois par des infiltrats lymphoplasmocytaires. On note, sur plusieurs préparations, une plage myomateuse incontestable bordée par une réaction fibreuse qui refoule le parenchyme sain.

9) *Poumons* : Il existe une distension alvéolaire diffuse avec œdème interstitiel très marqué. Prenant naissance aux dépens de certains gros vaisseaux artériels à parois épaissies, on voit se dessiner par places une myomatose caractérisée, d'une extension limitée, mais sans réaction fibreuse.

RÉSUMÉ : Angiomatose encéphalo-trigémisée vérifiée à l'autopsie. Découverte d'un uretère double à gauche, et de différentes lésions viscérales uniquement histologiques : fibromyome rénal, myomatose interstitielle pulmonaire, angiome thyroïdien, adénome surrénal.

OBSERVATION N° 4

Angiomatose de Sturge-Weber + tumeur mixte du rein.

(Observation due à l'obligeance du Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers.)

Femme LUY... , 30 ans.

Antécédents héréditaires : Père (64 ans) porteur de quelques nævi pigmentaires pileux, non verruqueux, de la partie supérieure du dos. Cinq frères et sœurs, tous morts en bas âge d'affections diverses, mais aucun n'était porteur d'angiomes.

Antécédents personnels : Crises convulsives dès l'âge de 15 mois ; oligophrénie marquée. Internement à l'asile pour épileptiques d'Ecclou (Institut Psychiatrique, Docteur MYLE).

Examen : Ne parle pas, est idiot ; troubles caractériels (puérilisme, impulsivité, agressivité).

— Angiome de l'hémiface droite, hémicrâne, épaule droite, région pectorale, moitié latérale du bras, de l'avant-bras, du dos de la main et de quelques doigts du côté droit. L'angiome déborde un peu du côté gauche. Il existe une hypertrophie des téguments sous-jacents à l'angiome.

— L'examen du fond d'œil a été impossible, étant donné le psychisme de la malade.

— L'examen neurologique est pratiquement normal.

— Radiographie du crâne : crâne hyperplasique à larges sinus frontaux, voûte anormalement épaisse et plus vascularisée, surtout à gauche ; légère hypoplasie de l'hémicrâne droit, ostéoporose diffuse. Certaines ombres sembleraient correspondre à un précipité de pseudo-chaux dans les lobes occipitaux.

— La tension artérielle est de 11/7 ; le cœur est normal.

— Poumons normaux.

— Tube digestif : semble normal.

— Ni albumine, ni sucre dans les urines.

Autopsie (référence : I. B. 61/46) : maladie de Sturge-Weber typique avec lésions vasculaires classiques au niveau des deux pôles occipitaux (réseau télangiectasique dure-mérien couvrant la région pariéto-temporo-occipitale droite et débordant sur la région occipitale gauche).

Calcifications intracorticales postérieures débutantes, symétriques.

Seul viscère examiné histologiquement : le rein. La portion médullaire est parfaitement constituée. Il n'existe aucune anomalie au niveau des tubes contournés et des anses de Henlé.

La portion corticale dans son ensemble conserve sa structure. Cependant en un point, à la jonction du cortex et de la médullaire, on remarque une nappe unique mais caractéristique de nature adipo-fibromyomateuse ; elle est bien circonscrite et tranche sur le reste du parenchyme normal. D'autre part, sur l'ensemble des coupes du tissu rénal, la vascularisation apparaît nettement plus riche qu'habituellement en vaisseaux capillaires, d'ailleurs normalement constitués, conférant au total, à l'organe, un aspect légèrement hémangiomateux.

RÉSUMÉ : Angiomatose encéphalo-trigémينية caractéristique étudiée « in vivo », puis « post mortem ». Outre les classiques lésions cérébro-méningées de la maladie de Sturge-Weber, il est mis en évidence une petite tumeur mixte du rein, de nature lipo-fibro-angiomyomateuse au sein d'un stroma angiomateux diffus.

OBSERVATION N° 5

Angiomatose cutanéocérébrale + cystadénome thyroïdien + angiomatose viscérale.

(Observation due à l'obligeance du Docteur VAN BOGAERT,
Institut Bunge, Anvers.)

Homme de 50 ans, GEL...

Antécédents personnels : Rien de particulier ; il a été bon élève, bon ouvrier ; marié à 19 ans. Il a toujours eu un caractère irritable et agressif.

A l'âge de 35 ans, il fait un épisode d'hypertension avec albuminurie (épisode d'ailleurs mal précisé).

En 1940, blessure légère à la tête sans séquelle ; opéré d'un goître en 1946.

L'affection actuelle semble avoir débuté vers l'âge de 40 ans ; il est moins habile dans son travail, se perd dans les détails de son métier, son regard devient, par moments, dur. Il est plus indifférent vis-à-vis des autres, mais préoccupé de lui-même. Il est toujours agressif. Ce qui domine bientôt, ce sont les pertes de la mémoire et de certaines fonctions praxiques, en particulier la perte de l'écriture. Il est bientôt incapable d'exercer son métier ; devient magasinier, puis, sa situation mentale s'étant aggravée, il abandonne définitivement le travail.

Il se présente à ce moment dans un état de dépression avec apraxie.

A l'âge de 45 ans, il entre à l'Institut Saint-Camille à Bierbeek, près de Louvain (Professeur DE WULF).

On note un déficit intellectuel, mais le jugement et l'attention sont normaux. Les réponses sont lentes. Il y a surtout une grosse atteinte de la mémoire et des fonctions praxiques, et un déficit important des connaissances élémentaires. Le malade est devenu incapable de s'habiller seul (apraxie d'habillage).

Examen neurologique pratiqué à l'Institut Bunge : Légère ichtyose, mais surtout marbrure cutanée généralisée ; marbrure bleuâtre et en feuille de fougère à disposition métamérique. Hémiparésie gauche, amimie, hypertonie partielle, surtout à gauche. L'exploration cérébelleuse est gênée par cette hypertonie. Fond d'œil normal. Artériographie normale. A l'encéphalographie par voie lombaire : élargissement des ventricules. E. E. G. impossible à obtenir à cause de l'état mental du malade.

Evolution : Il y a peu de changements importants quand le malade rentre à son domicile. Il reste taciturne, apraxique, avec une certaine activité automatique ; parfois un peu d'agitation nocturne. Pas d'épilepsie.

Il meurt inopinément à l'âge de 50 ans, sans signes prémonitoires et sans cause décelable. Il avait présenté auparavant quelques vagues troubles cardiaques mal précisés.

Autopsie : Epaississement marqué des méninges avec coloration bleu foncé symétrique au niveau du pôle frontal, de la région motrice et sensitive, de la région juxta-sylvienne du pôle temporal. Sous la méninge épaissie, aux endroits où elle est suffisamment translucide, on voit un petit réseau serpent in capillaire, recouvrant une surface corticale mamelonnée. Sur les coupes vertico-transversales, on note une énorme distension de la corne occipitale gauche par un hématome ; le caillot remplit tout le ventricule latéral et refoule le septum. Dans l'ensemble, le cerveau est atrophié, principalement dans la région temporale postérieure et occipitale. L'atrophie, corticale et sous-corticale, est symétrique.

Etude histologique (réf. I. B. 15/52) :

1) *Cerveau* : Nécrose corticale diffuse du type artériosclérose cérébrale ; gliose par foyers sous-corticaux et en nappes dans le sous-cortex de F2-F3, T2-T3. Sclérose lamellaire cérébelleuse du type vasculaire.

Les méninges contiennent un grand nombre de veines très dilatées, suspendues dans une leptoméningite, hémorragique par places.

2) *Reins* : On constate, sur l'ensemble des coupes, de très nombreuses plages hémorragiques dont le caractère hémangiomateux capillaire est particulièrement évident : les flaques hémorragiques s'expliquent par la disparition, en certains endroits, du mince revêtement endothélial qui limite les vaisseaux capillaires à lumière élargie. Dans ces zones, la fibrose est considérable, enlaçant le réseau vasculaire, et dilacérant le tissu composé par les tubes contournés et les anses de Henlé.

3) *Testicules* : Aucune anomalie notable.

4) *Foie* : Parenchyme normal.

5) *Tissu musculaire* : Sans modification.

6) *Thyroïde* : De grosses flaques de substance colloïde distendent la majeure partie des vésicules thyroïdiennes dont on distingue bien l'épithélium aplati. Ce caractère cystadénomateux de la glande est diffus, mais, à certains endroits, il est macroscopique ; à d'autres, il n'est que microscopique.

7) *Surrénales* : En dehors de quelques discrètes infiltrations hémorragiques, à point de départ capillaire, on ne relève rien de nettement pathologique.

8) *Rate* : Le tissu splénique est très congestif, et même hémorragique : présence de flaques et de lacs sanguins, prolifération vasculaire intense.

RÉSUMÉ : Il s'agit d'un cas assez rare d'angiomatose cutanéocérébrale, dont les lésions neurologiques sont particulièrement importantes (hémorragie intraventriculaire comme complication ultime).

L'étude histologique fine de différents viscères révèle, en outre, un cystadénome thyroïdien, et surtout, une angiomatose marquée de la rate et des reins, une angiomatose plus discrète des surrénales.

Résumé de nos observations personnelles

Nous devons au Docteur VAN BOGAERT d'avoir pu rassembler autant de documents précieux sur les atteintes viscérales au cours de la maladie de Sturge-Weber.

Quatre observations anatomo-cliniques complètes sont là pour le prouver :

— dans le cas 1, il existe un petit angiome rénal, mais surtout une angiomatose splénique et pancréatique, une sclérose hépatique.

— des lésions variées et diffuses caractérisent la 2^e observation : rhabdomyome cardiaque, fibro-angiome rénal, angiome et adénome de la surrénale, dégénérescence pancréatique.

— de même le cas 3 comporte un adénome surrénal, un petit angiome thyroïdien, une myomatose interstitielle pulmonaire et un fibromyome rénal.

— quant à l'observation 4, elle est intéressante par sa tumeur mixte du rein.

Nous mettrons sur un plan différent une maladie qui se rapproche, à plus d'un point de vue, des angiomatoses de von Hippel-Lindau et de Sturge-Weber : il s'agit d'une angiomatose cutanéocérébrale (observation 5) qui comporte — elle aussi — des lésions viscérales. En effet, il existe un adénome thyroïdien kystique, une petite angiomatose surrénale, une importante angiomatose de la rate et des reins.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

A considérer le nombre des documents qui signalent simplement, ou même soulignent, l'atteinte des viscères au cours des quatre grandes neuro-ectodermoses, on peut juger, en toute objectivité, de la réalité des phacomatoses viscérales.

Dans notre étude analytique, nous avons été amené à citer différents auteurs qui, dans le cadre restreint d'une de ces maladies, ont fait le point à propos de certaines formes splanchniques. Il reste cependant à établir une synthèse générale.

Dans ce but, nous nous proposons de consacrer tout d'abord une étude anatomo-clinique d'ensemble au problème, en envisageant chaque entité séparément.

Dans un second chapitre, nous essayerons de définir la place des formes viscérales des phacomatoses en clinique.

Enfin, nous évoquerons les théories pathogéniques susceptibles de rendre compte des faits d'observation, en nous appuyant utilement sur des notions d'embryologie humaine normale et d'embryologie expérimentale.

A - ETUDE ANATOMO-CLINIQUE D'ENSEMBLE

Pour affirmer l'existence d'une forme ou d'une localisation viscérale dans une neuro-ectodermose, il existe un faisceau, un éventail d'arguments d'inégale valeur, suivant que l'on s'appuie sur des signes cliniques, des examens biopsiques ou des pièces nécropsiques.

1) NEUROFIBROMATOSE DE RECKLINGHAUSEN

Au cours de cette maladie extrêmement répandue, dans sa forme complète ou dans ses nombreuses formes dégradées, il est fréquent de noter des particularités cliniques qui soulèvent le problème d'une localisation viscérale.

Clinique

La maladie cutanée de Recklinghausen est d'un diagnostic aisé dans ses formes majeures. Or, dans un nombre non négligeable de cas, les patients qui en portent les stigmates consultent pour des manifestations à priori entièrement indépendantes et d'une grande variété. Il est logique de les envisager appareil par appareil.

a) SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :

Les symptômes les plus divers peuvent se rencontrer :

— des troubles du rythme cardiaque, un pouls lent permanent, de l'angor pectoris, une insuffisance cardiaque, un rétrécissement mitral avec son cortège bien connu de complications, des signes de cardiopathie congénitale, cyanogène ou non.

— Nous insisterons plus particulièrement sur la relative fréquence de la découverte d'une hypertension artérielle chez les neuro-fibromateux : elle impose des examens complémentaires spécialisés, qu'elle soit permanente ou paroxystique, car il faut craindre au premier chef, un phéochromocytome.

— Il est bon de signaler que dans deux observations au moins (BROCHER et FROMMEL, ROCH et MARTIN), c'est une péri-artérite noueuse qui est mise en évidence.

b) SIGNES RESPIRATOIRES :

Différents aspects de pneumopathies peuvent attirer l'attention du clinicien sur d'éventuelles localisations respiratoires d'une neuro-

fibromatose, tant parenchymateuses que bronchiques. Parfois, il existe un syndrome d'épanchement pleural minime, contrôlable par thoracentèse.

Un œdème en pèlerine, un syndrome asphyxique avec bouffissure de la face, une congestion dans le territoire céphalique et une circulation veineuse collatérale, sont des signes évidents d'une compression médiastinale, heureusement rare au cours de la neurofibromatose.

c) SIGNES DIGESTIFS ET ABDOMINAUX :

Leur diversité est considérable :

— C'est une symptomatologie de gastrite, d'ulcère gastro-duodénal ou de cancer gastrique qui peut éveiller les soupçons du médecin. Plus fréquemment, le tableau clinique est dominé par des troubles du transit intestinal en rapport avec une dissémination de neurofibromes le long de l'intestin grêle ou du côlon.

— Des complications d'une certaine gravité en résultent parfois : hématomèse brutale, méléna abondant et récidivant, rectorragies.

— L'exploration soigneuse de l'abdomen chez un malade accusant des douleurs viscérales sourdes entraîne quelquefois la découverte d'un gros foie irrégulier, plus ou moins bosselé ; d'une splénomégalie ; d'un empâtement profond à la hauteur du pancréas, avec élargissement du cadre duodénal sur clichés pris au cours d'un transit baryté gastro-duodénal.

d) SIGNES URINAIRES :

Palper un gros rein est rare. Par contre, il est banal de constater une albuminurie. La dysurie, la pollakiurie, les difficultés de la miction, les brûlures vésico-uréthrales doivent entraîner des investigations complètes chez un neurofibromateux, à la recherche d'une localisation au niveau du tractus urinaire.

e) SIGNES GÉNITAUX :

C'est le toucher rectal qui permettra de reconnaître chez l'homme une atteinte de la prostate ou des vésicules séminales ; il est peu fréquent de déceler un noyau épидидymaire, souvent passé inaperçu du patient lui-même.

Chez la femme, le signe qui jette l'alarme peut être une dysménorrhée : on soupçonne ainsi une localisation ovarienne ; ou bien on découvre un utérus nettement fibromyomateux. L'aplasie ovarienne isolée n'existe pas : elle s'intègre toujours dans le cadre d'un syndrome de Turner.

f) SIGNES ENDOCRINIENS :

L'adénome thyroïdien se rencontre souvent, mais les formes avec goître volumineux ne sont pas nombreuses. Nous avons personnellement rapporté un cas d'aplasie thyroïdienne avec nanisme.

En ce qui concerne les glandes surrénales, rappelons l'existence d'un médullosurrénalome hypertensif ; le cortex peut être touché, et les signes cliniques sont généralement ceux d'une insuffisance glandulaire du type maladie d'Addison, avec pigmentation cutanée et muqueuse, et hypotension artérielle.

Enfin, au niveau de l'hypophyse, on relève surtout des signes d'adénome éosinophile (acromégalie), plus rarement d'adénome chromophile (syndrome adiposo-génital) ; il n'est connu qu'un seul cas de syndrome de Cushing, sans que l'on ait pu vérifier l'existence d'un adénome basophile hypophysaire (ROCH et MARTIN).

g) SIGNES OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES :

Toutes les muqueuses du carrefour aéro-digestif peuvent être le siège de lésions neurinomateuses ou neurofibromateuses, entraînant surtout une gêne à la mastication, à la déglutition, à la respiration, à la gustation. On relève également des troubles de la phonation, lorsque les cordes vocales sont atteintes. Il n'est pas jusqu'aux tissus adénoïdiens qui ne paient un tribut à la neurofibromatose : les amygdales sont fréquemment touchées.

On peut juger, d'après cette rapide récapitulation de signes cliniques, du polymorphisme habituel des formes viscérales de la maladie cutanée de Recklinghausen. Pour affirmer de telles localisations, on ne saurait se contenter des seules présomptions fournies par la symptomatologie fonctionnelle ou par l'examen physique. Il est indispensable de s'appuyer sur des données irréfutables. Le clinicien devra faire appel à telle technique qui lui permettra de démontrer la réalité d'une neurofibromatose viscérale :

gastroscopie (PALMER), endoscopie digestive,

bronchoscopie, cystoscopie,

investigations radiologiques simples ou utilisant des substances de contraste (bouillie ou lavement barytés, urographie, pyélographie),

électrocardiographie,

prélèvements d'organes ou de tissus (ponction-biopsie, drill-biopsie),

examens biologiques,

enfin, en dernier ressort, thoracotomie ou laparotomie exploratrice.

Dans un nombre de cas qui est loin d'être négligeable, les formes viscérales de la neurofibromatose restent cliniquement muettes tout au long de la vie des patients : la découverte en est alors fortuite, soit au cours d'une intervention chirurgicale totalement indépendante, soit surtout au cours d'une autopsie.

Anatomie pathologique

1) LES DIFFÉRENTS SIÈGES - LEUR POURCENTAGE

Il est toujours difficile et critiquable de présenter sur un sujet donné des statistiques, car on prétend, avec raison parfois, que l'on fait dire aux chiffres ce que l'on veut.

Nous n'avons donc nullement l'intention de présenter une statistique sur la répartition des lésions viscérales au cours de la neurofibromatose. Nous avons simplement colligé tous les documents que nous avons pu rassembler concernant la maladie de Recklinghausen, en notant scrupuleusement le siège des atteintes splanchniques signalées dans ces différentes observations.

Au total, nous disposons de 544 cas de lésions viscérales, correspondant à un nombre d'observations cliniques beaucoup moins élevé (puisqu'un même malade peut être porteur de plusieurs malformations ou tumeurs réparties en des points différents de l'organisme). La répartition selon les viscères de ces 544 cas donne les résultats suivants :

Tumeurs cardiaques	8	Utère	3
Malformations cardio-vascul...	3	Rein	18
Péri-artérite noueuse	2	Vessie	23
Médiastin	38	Urèthre	2
Poumon	30	Prostate	3
Plèvre	9	Vésicules séminales	2
Bronche	4	Epididyme	2
Œsophage	4	Testicules	3
Estomac	50	Utérus	14
Duodénum	17	Ovaires	10
Intestin grêle	34	Ligaments larges	3
Gros intestin	38	Vagin	2
Epiploon	6	Surrénales	34
Mésentère	23	Amygdales	10
Péritoine	6	Plancher de la bouche	6
Appendice	14	Palais	7
Rectum	14	Larynx	7
Foie	11	Pharynx	4
Voies biliaires	4	Thyroïde	5
Rate	2	Hypophyse	9
Pancréas	5	Langue	45
Hernies	10		

On peut considérer que, sur une série aussi longue, le pourcentage des différentes localisations acquiert une certaine valeur, proche de la réalité des faits.

On remarque immédiatement que, parmi les organes le plus souvent touchés, se trouvent, par ordre de fréquence décroissante, d'abord :

L'estomac, loin en tête, avec 9,2 % de tous les cas d'atteinte splanchnique.

La langue paie un tribut important aussi (8,3 %).

Puis viennent le *médiastin* et le *gros intestin* (7 %).

L'intestin grêle et les *glandes surrénales* suivent de très près, 6,2 %.

La localisation pulmonaire prouve une fréquence à laquelle on est loin de s'attendre à priori : 5,5 %.

Enfin, le même taux de 4,2 % caractérise l'importance de l'atteinte *vésicale* et *mésentérique*.

Les autres localisations deviennent rapidement plus rares : encore faut-il noter, entre autres, celle du duodénum et des reins.

Nous nous contenterons, à cette occasion, de rappeler que nous apportons personnellement neuf observations qui permettent, par la variété de leurs signes, d'envisager la complexité du problème des formes viscérales de la neurofibromatose. On y relève en effet des lésions :

- de l'*appareil cardio-vasculaire* (rétrécissement mitral congénital),

- de l'*appareil respiratoire* (schwannome médiastinal malin),

- du *tube digestif et glandes annexes* (adénome brünnérien pylorique, *melæna*, sténose pylorique fonctionnelle, schwannome du côlon sigmoïde, polypes intestinaux, fibrose pancréatique),

- de l'*appareil urinaire* (fibrome rénal),

- des *glandes endocrines* (acromégalie, nanisme par aplasie thyroïdienne).

2) ASPECT MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

Si la neurofibromatose splanchnique est bien connue, c'est en partie parce qu'elle entraîne une symptomatologie fonctionnelle non négligeable. Au surplus, les tumeurs viscérales responsables sont facilement décelables.

Elles sont généralement multiples, frappant un seul ou plusieurs viscères en même temps. L'aspect des lésions varie selon l'organe considéré.

1) *L'atteinte cardiaque* peut correspondre à une malformation congénitale affectant le cloisonnement des cavités cardiaques (cœur bi- ou triloculaire, communication interauriculaire, maladie de Roger), le retour veineux pulmonaire ou coronaire (défaut d'implantation des veines ou du sinus coronaire), le départ des gros vaisseaux (aorte à cheval, transposition complète avec canal artériel), etc... Le rétrécissement mitral congénital est facilement noté.

Plus fréquemment, l'examen anatomique du cœur permet de découvrir à la simple inspection ou sur coupe pariétale une ou plusieurs tumeurs blanchâtres, soit circonscrites, soit au contraire mal limitées, de caractère plexiforme, et de petite taille. Si ces tumeurs siègent à proximité du faisceau de His ou des nodules régulateurs de l'automatisme cardiaque, on conçoit les troubles du rythme qui peuvent en résulter.

2) *Plèvres, poumons et médiastin* paient leur tribut à la neurofibromatose. Dans ces cas, il existe le plus souvent une tumeur unique : siégeant sur la plèvre, elle s'accompagne volontiers d'une pachypleurite ou d'un épanchement citrin ; affectant une bronche, elle entraîne une condensation rétractile du parenchyme pulmonaire en aval, avec possibilité de surinfection, de dilatation des bronches, de pyosclérose.

Le neurinome médiastinal est relativement fréquent : BARIÉTY et COURY (1) estiment qu'il accompagne la neurofibromatose cutanée de Recklinghausen dans 5 à 10 % des cas ; il serait d'autre part plus rare chez la femme. Il peut acquérir un volume considérable (orange, tête d'enfant). Son siège d'élection est la région paravertébrale, beaucoup plus près de l'apex que des régions hilaires ou diaphragmatiques. Il se développe surtout aux dépens des nerfs rachidiens, mais il peut dériver des chaînes sympathiques thoraciques juxta-vertébrales. On connaît quelques cas, rares, où la tumeur dérive d'un nerf intercostal (LECÈNE), d'un nerf pleural ou du nerf pneumogastrique (KIENBÖCK et RESSLER). Il faut se méfier d'une extension possible du neurinome au canal rachidien : il s'agit alors de tumeur en bissac, comportant une masse médiastinale et une portion intrarachidienne qui détermine une compression médullaire.

Par comparaison avec les observations de tumeurs neurofibromateuses du médiastin postérieur, les cas de tumeurs nerveuses intrapulmonaires sont particulièrement rares : il s'agit de petites

(1) BARIÉTY (M.), COURY (C.), *Le médiastin et sa pathologie*. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1958 (854 pages).

masses arrondies de consistance ligneuse, siégeant en plein parenchyme. Elles représentent, soit une lésion primitive développée « in situ », probablement aux dépens de rameaux nerveux appartenant à un pédicule pulmonaire, soit une lésion secondaire, donc une métastase, par transformation sarcomateuse des lésions primaires de la neurofibromatose et essaimage à distance.

3) *Le tube digestif* constitue un terrain de choix pour le développement des lésions viscérales dans la maladie de Recklinghausen.

Au niveau de l'estomac, enchâssées dans la paroi et faisant saillie sous la séreuse ou sous la muqueuse, on rencontre assez fréquemment de petites tumeurs, parfois en nombre considérable, siégeant avec prédilection au niveau du fundus ou de l'antrum prépylorique. Prenant du volume, ou se rassemblant au voisinage du canal pylorique, elles peuvent entraîner au bout d'un certain temps une sténose.

Les localisations intestinales sur le grêle, le côlon, le rectum même, abondent : petites, de la taille d'une tête d'épingle ou d'un grain de chènevis, elles peuvent devenir plus grosses, du volume d'une noix. Incluses dans le tissu musculaire de la paroi intestinale, elles font saillie sous la muqueuse, mais ont le plus souvent un développement externe, de sorte qu'elles n'obturent que rarement la lumière intestinale. On peut rappeler à ce propos l'exemple particulièrement démonstratif rapporté par GUBERMANN (1904) : 250 nodosités, variant de la grosseur d'un grain de mil à celle d'un pois, dispersées sous la muqueuse de l'intestin, du pylore au sphincter de l'anus ; elles soulèvent la muqueuse sous forme d'élevures rouge-brun ou rouge-gris, et s'enfoncent en profondeur jusqu'au contact de la musculature lisse. On relève également avec une certaine fréquence des cas d'hypertrophie et de gigantisme de l'appendice.

4) Il est possible que les localisations *vésicales, uréthrales, prostatiques*, ne s'exprimant pas toujours par des signes cliniques nets, soient plus fréquentes qu'elles ne le paraissent. Leur mise en évidence résulte d'une cystoscopie, d'une intervention chirurgicale ou d'une autopsie ; l'atteinte vésicale se traduit presque toujours par des remaniements muqueux et par des kystes appendus à la paroi et flottant dans la vessie ; à côté de ces tumeurs bien circonscrites, il existe des cas d'infiltration neurofibromateuse diffuse, s'extériorisant facilement pour constituer une coulée dans le petit bassin. Mac DONNELL présente ainsi une observation où l'infiltration neurofibromateuse s'étend à la prostate, l'urèthre prostatique, la vessie, les vésicules séminales et le pénis.

La surface des *reins* peut être couverte de multiples petites tumeurs jaunâtres, généralement superficielles, réparties comme un semis.

5) Dans la *sphère génitale*, les tumeurs constatées chez l'homme accompagnent habituellement, comme nous venons de le voir, l'atteinte vésicale ou uréthrale, en constituant une sorte de blindage du petit bassin, très facile à déceler au toucher rectal. Chez la femme, il faut citer le classique fibromyome utérin : non pas le fibromyome banal, petit, dont la fréquence est telle qu'il n'a pas grande signification, mais la tumeur nettement volumineuse, non dégénérée en tout cas. Les ovaires sont parfois le siège d'une transformation kystique d'un développement considérable, ou bien ils sont farcis de nodules rouges ou jaunes, très consistants. Mais l'aspect macroscopique des lésions peut évoquer d'emblée leur malignité et il n'est pas rare de noter en même temps des signes d'extension locale (infiltration épiploïque, ganglions présacrés), et à distance (par métastases pleuro-pulmonaires en particulier). Le cas 13 de HARBITZ nous en donne un bel exemple.

6) *Les glandes à sécrétion interne* peuvent évidemment être le siège de lésions au cours de la maladie de Recklinghausen. Au niveau de la thyroïde, à côté de l'exceptionnel goitre neurofibromateux, il y a place surtout pour une transformation adénokystique du tissu noble.

Deux types de lésions se rencontrent dans les surrénales :

— soit une infiltration neurofibromateuse de l'ensemble de la glande, étouffant progressivement les zones corticales, et entraînant une insuffisance surrénale chronique ;

— soit une tumeur centrale, de dimensions variables (volume d'une noix, d'une mandarine) et dont la structure histologique correspond à celle d'un phéochromocytome.

L'observation de CLARK, LUMBERTON et MATHEWS est privilégiée ; elle montre, au niveau d'une glande parathyroïdienne, une masse adénomateuse responsable d'une ostéite fibrokystique associée à une neurofibromatose typique par ailleurs. Le tout réalise une double maladie de Recklinghausen.

Des tumeurs hypophysaires, parfois géantes, à développement extrasellaire, sont à l'origine de plusieurs syndromes endocriniens. Elles peuvent provoquer des atteintes du chiasma, des nerfs optiques, ou des bandelettes, suivant leur importance. Ces tumeurs correspondent soit à un neurinome, soit à un adénome.

7) Dans le domaine *oto-rhino-laryngologique*, les lésions muqueuses de nature neurofibromateuse ne manquent pas ; elles abondent particulièrement au niveau de la langue puisque BADEN, PIERCE et JACKSON — dressant un tableau synoptique de tous les cas connus jusqu'à eux — arrivent à un total de 31 observations avec atteinte linguale, sur 42 cas examinés. La langue neurofibromateuse devient énorme, souvent protruse en permanence, empêchant la fermeture correcte de la bouche : cette forme réalise une macroglossie, qui est d'ailleurs totale ou unilatérale. Mais la langue peut aussi ne présenter qu'une tumeur unique ou un léger semis de nodosités dures ; enfin, dans quelques cas, on note simplement un élargissement des papilles linguales. Ces tumeurs, arrondies, ont une taille variant de celle d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois ; elles siègent de préférence dans la portion antérieure de la langue ; après excision chirurgicale, on s'aperçoit qu'il existe, non seulement des nodules superficiels, directement sous-muqueux, mais aussi des masses profondes, de coloration gris-blanc. On retrouve également des tumeurs identiques, disséminées dans toute la cavité buccale, principalement sur la face interne des lèvres et au niveau des gencives.

3) ASPECT MICROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

La plupart du temps, la structure histologique des tumeurs splanchniques isolées au cours de la maladie de Recklinghausen se réclame de la nature même de la neurofibromatose. En réalité, le problème est beaucoup plus complexe, et d'une étude attentive du dossier anatomo-pathologique constitué à propos de cette phacomatose, il ressort qu'on peut schématiquement opposer deux types de lésions :

1) *Des lésions spécifiques* dont la caractéristique essentielle est d'être histologiquement du même type que les tumeurs cutanées ou les tumeurs des nerfs périphériques et des racines rachidiennes. Dans ce cadre, les lésions périphériques et les localisations splanchniques sont sous la dépendance d'une seule et même « néoplasie », dont les aspects ne diffèrent que légèrement et dans les détails d'ordination, seulement.

Leur unité semble tenir à leur origine commune, aux dépens des branches de division des filets nerveux, que ceux-ci soient issus des nerfs cérébrospinaux ou du système nerveux sympathique viscéral (nerfs des tuniques du tractus digestif par exemple : plexus de Meissner et d'Auerbach).

Ces lésions viscérales sont décrites sous différents vocables : neurilemmomes (STOUT), neurofibromes, lemmomes (ANTONI), schwannogliomes, neurinomes (VEROCAY). Sphériques ou ovoïdes, elles sont encapsulées ; leur consistance est à la fois molle et élastique, fluctuante. Après section, leur tissu fait saillie : ce dernier est tantôt dense, blanc et nacré, ou marbré de zones jaunâtres, tantôt semé de noyaux transparents d'aspect gélatineux, myxoïdes. Les tumeurs peuvent paraître parfois cavitaires : cavité unique ou cavités multiples, contenant soit un liquide aqueux, soit un liquide filant d'aspect muqueux, soit un magma hémorragique. A l'examen microscopique, le tissu constituant paraît de nature conjonctive : c'est d'ailleurs là un point épineux, un certain nombre de pathologistes admettant encore, à l'heure actuelle, l'origine conjonctive, mésodermique, de telles tumeurs. A la vérité, les lésions neurofibromateuses spécifiques sont toutes du type névroglique : ce sont des gliomes, exclusivement développés aux dépens de la gaine de Schwann (origine ectodermique), du syncytium schwannien, en prolifération lente, indéfinie et pure. Nous empruntons la description histologique précise du neurinome à P. MASSON :

Les tumeurs denses paraissent formées par des faisceaux de cellules allongées à noyaux en bâtonnets très colorés. Ces faisceaux sont parallèles entre eux ou entrelacés en nattes et, par places, tourbillonnants. Entre les faisceaux, le van Gieson colore en rouge des fibres collagènes et, dans les faisceaux mêmes, en rouge, orange ou jaune, des fibrilles très ténues et de même orientation que les cellules. Suivant l'abondance de cette trame collagène et précollagène, la tumeur est qualifiée de fibrome, fibrosarcome ou de sarcome (diagnostic purement morphologique).

Les tumeurs molles ont un aspect tout autre. Elles sont constituées par des cellules d'apparence conjonctive, étoilées, anastomosées, sans orientation, et baignant dans une substance fondamentale amorphe et semi-liquide, d'où le diagnostic de myxome. Toutefois, cette substance ne se colore pas par le mucicarmin, contrairement à celle des myxomes. Très souvent les deux structures, fibreuse et myxoïde, sont associées dans une même tumeur.

Les lésions restent évolutives : par division longitudinale des noyaux, le syncytium de Schwann multiplie ses éléments cellulaires. Il arrive que localement les noyaux-fils restent en majorité sur un même plan transversal. Dans ces conditions, le fascicule s'élargit et devient une palissade nucléaire. Ces palissades peuvent se compliquer à l'infini et dessinent d'innombrables polyèdres accolés, comparables à ceux d'une mosaïque. Quant aux prolongements schwanniens anastomotiques très grêles, ils sont dirigés en tous sens et forment un plexus inextricable. L'ensemble réalise un nodule de Veroçay.

Un peu à part se situe la ganglioneuromatose de l'appendice : réalisant un gigantisme de la portion appendiculaire de l'intestin, avec

risque inhérent de perforation, elle est caractérisée par une association de faisceaux de fibres de Remak, mêlées à un contingent variable de fibres myélinisées, et par des cellules pluripolaires ganglionnaires, environnées de cellules satellites. Neurones adultes et schwannoglie participent à leur édification. Des cloisons conjonctivo-vasculaires émanées de la capsule limitante individualisent les faisceaux nerveux. En outre, les neurones tumoraux, sans valeur fonctionnelle, allongent et ramifient indéfiniment leurs neurites ; mais ici, le syncytium de Schwann s'accroît avec eux et les engaine. Au fond, les choses se passent comme dans un névrome d'amputation (PICK et BIELSCHOWSKY). Cette ganglio-neuromatose appendiculaire ressemble plus à un névrome qu'à un gangliome.

2) *Des lésions histologiques diverses, non spécifiques*, n'ayant en fait aucun rapport avec le processus neurofibromateux, mais devant leur existence à celle de la phacomatose. Elles sont pratiquement d'une infinie variété, et nous nous contenterons d'en décrire les principaux aspects, à l'occasion de diverses localisations viscérales.

Comme dans les maladies de von Hippel-Lindau et de Sturge-Weber, on peut rencontrer au niveau de différents viscères de véritables *hémangiomes capillaires dysgénétiques* de structure classique, dont les vaisseaux afférents ou efférents peuvent acquérir des parois musculaires et élastiques et prendre des caractères franchement artériels et veineux. Ces tumeurs entièrement bénignes affectent surtout les muqueuses, principalement celles du tube digestif. Le *cavernome* est une lésion également d'origine vasculaire, dérivée initialement d'un angiome ; mais les ramifications vasculaires, largement cavitaires, au lieu de rester indépendantes, tendent à se fusionner latéralement. Les parois mitoyennes de deux vaisseaux contigus s'atrophient, s'amincissent et se perforent ; leurs lumières entrent en communication par des orifices que délimitent des éperons. La tumeur se convertit en un complexe de lacunes irrégulières à configuration capricieuse, séparées par de minces cloisons collagènes hérissées de saillies lamelleuses ou villeuses. Le siège d'élection du cavernome est le foie : CONOS et ARCHELAOS en rapportent une belle observation en 1931.

Il est également possible de rencontrer, comme le signale par exemple ASKANAZY à propos d'une tumeur rétro-péritonéale polykystique, une *tumeur lymphangiomateuse kystique* : elle est formée par une agglomération de kystes inégaux séparés les uns des autres par des cloisons plus ou moins épaisses. Ces kystes ont une paroi revêtue par un endothélium très mince ; ils sont remplis de lymphe sous pression. Leurs cloisons contiennent des vaisseaux lymphatiques

de toutes tailles, les uns petits, les autres en voie de dilatation ; elles sont formées par du tissu conjonctif, de la graisse et des vaisseaux sanguins.

A plusieurs reprises, on a relevé des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques d'un *ulcus gastrique ou duodénal* au cours de la neurofibromatose, sans que l'on puisse conclure à une simple coïncidence plus qu'à une relation de causalité entre les deux affections.

Principalement annexées au tractus gastro-intestinal, il existe de multiples tumeurs bénignes dysgénétiques qui peuvent être : des *lipomes*, des *léiomyomes*, des *fibromyomes* (observation de JULLIEN, 1910). L'*adénome prostatique*, le *fibromyome utérin* sont classiques, mais nécessitent d'être mentionnés.

Au niveau de la thyroïde, la lésion habituelle correspond à l'*adénome vésiculaire kystique* : la structure générale reproduit fidèlement celle d'une glande adulte normale, à cette différence près que le parenchyme n'est pas divisé en lobules par des cloisons conjonctives ; il est constitué de vésicules entassées, de petit, moyen et grand volume. Chaque vésicule repose sur une basale réticulée et se compose d'une seule couche de cellules cubiques ou aplaties, presque jamais cylindriques. La substance colloïde intravésiculaire présente les mêmes variations de consistance, de densité, de vacuolisation que celle des goîtres diffus. Le tissu interstitiel est peu abondant, réduit à une trame collagène délicate parcourue par de nombreux capillaires, évoquant parfois un aspect angiomateux.

Le pancréas, en dehors d'une infiltration neurofibromateuse ou d'une transformation sarcomateuse, peut être le siège d'une *carcinomatose* : les cellules néoplasiques conservent remarquablement l'aspect de cellules normales, mais ce sont les figures d'invasion des lobules, des cloisons interlobulaires et des gaines nerveuses qui lèveront les doutes. Le tissu tumoral réalise alors soit une forme tubuleuse, soit une forme tubulo-cysto-papillaire, soit une forme pseudo-vésiculaire.

Lorsque le rein est altéré, c'est souvent par suite du développement d'un *adénome cortical* ; ce dernier se présente sous deux variétés essentielles :

- a) adénome à cellules acidophiles,
- b) adénome à cellules basophiles.

Dans l'un et l'autre cas, une structure papillaire est fréquemment réalisée : les cellules adénomateuses forment des végétations papillaires soutenues par des axes conjonctivo-vasculaires. La tumeur prend l'apparence d'un large kyste dont la cavité est remplie de

villosités, ou bien celle d'une agglomération de petits kystes papillaires. Plus rarement dans la maladie de Recklinghausen, le nodule tumoral est constitué par un mélange de différents tissus : il s'agit d'une tumeur mixte, d'un *fibro-myo-lipome* identique à celui dont nous aurons l'occasion de parler à propos de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Cet « hypernéphrome vrai » a été signalé au niveau du foie (SAALMANN).

La richesse des lésions histologiques de la glande surrénale est particulièrement bien connue :

a) Le cortex renferme ainsi fréquemment un ou plusieurs adénomes hyperplasiques, constitués de cordons cellulaires enchevêtrés bordés par des sinusoides sanguins, détruisant l'ordonnance régulière du tissu ; les cellules se chargent volontiers de granulations lipidiques, dont l'abondance est telle, dans certains cas, que les cellules prennent l'aspect de vésicules adipeuses.

b) Au niveau de la zone médullaire, la tumeur habituellement rencontrée est le phéochromocytome ou paragangliome surrénalien : les cellules chromaffines qui le constituent sont groupées en cordons plus ou moins épais, mais gardent un aspect sensiblement normal. Cependant, les éléments cellulaires peuvent apparaître très clairs, vacuolisés. Lorsque le paragangliome acquiert un volume important, il présente souvent une structure vaguement lobulée : les lobules sont séparés par des bandes fibreuses contenant de larges vaisseaux. Parmi ceux-ci, les uns sont pourvus d'une média musculaire et sont sans doute des artères plus ou moins malformées, souvent modifiées par une sclérose qui épaissit leur intima, dissocie leurs éléments contractiles et maintient béante leur lumière. Les autres sont réduits à leur paroi endothéliale.

Parmi les *tumeurs hypophysaires* développées aux dépens de la « pars anterior », suivant la dominance ou la présence exclusive de tel ou tel type cellulaire, on distingue :

- des adénomes chromophobes, à cellules claires,
- des adénomes acidophiles.

Jusqu'à présent, il n'a été rapporté, à notre connaissance, qu'un cas d'adénome à cellules basophiles, sans contrôle histologique, cependant.

L'existence, enfin, d'un *tératome présacré* est facile à reconnaître, car une telle tumeur a comme caractéristique de renfermer des échantillons de tous les tissus qui entrent dans la constitution d'un organisme complet : dérivés ectoblastiques, muqueuses endoblastiques digestives et respiratoires, dérivés mésoblastiques.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

*Type et répartition des lésions histologiques viscérales
dans la neurofibromatose de Recklinghausen*

<i>Estomac</i>	<i>Poumon</i>	<i>Utérus</i>	<i>Rein</i>	<i>Cœur</i>
Neurinome Léiomyome Sarcome Epithélioma Ulcère Schwannome Fibroneurome Fibrosarcome Fibromyxosarcome Neuro-épithélioma	Métastases : sarcome E O A Neurinome Fibromyxome Schwannome Adénome Lobe surnuméraire	Utérus bicorne Polype Fibromyome Neurofibromatose	E O A cylindrique Kystes Neurofibrome Sarcome Adénome papillaire Hyper-néphrome Fibrome Rein double Absence	Rhabdomyome Nodule neurofibromateux plexiforme Endocardite avec polype Rétrécissement mitral Péricarde : neuro-fibrome sarcome métastaté
<i>Intestin</i>	<i>Plèvre</i>	<i>Vessie</i>		
Ulcérations Fibrome Polype Kyste Mégacolon Lymphosarcome Schwannome	Métastase (sarcome) Neurofibrome Fibromyxome	Neurofibrome Hémangiome		
		<i>Uretère</i>		
		Uretère double Neurofibrome		
	<i>Médiastin</i>	<i>Urèthre</i>	<i>Langue</i>	
	Neurinome Sarcome Schwannome Angiome	Neurofibrome	<i>Plancher de la bouche</i>	
			Neurinome Angiome Macroglossie	<i>Rectum</i>
		<i>Pancréas</i>		Polype Sarcome Fibrome Epithélioma Hémangiome
		Adénome Fibrome	<i>Thyroïde</i>	
<i>Duodénum</i> <i>Jéjunum</i>	<i>Foie</i>	<i>Appendice</i>	Aplasie Adénome Neurofibrome Sarcome (métastase)	<i>Voies biliaires</i>
Sténose pylorique néoplasique Adénome brunnérien Neurofibrome Ulcus Fibrome Sarcome Lipome Polypose adénomateuse Léiomyome	Hyper-néphrome Fibrome Kyste Neurofibrome Sarcome Cavernome Adénome	Neurinome Gangli-neuromatose		Fibrome : cystique cholédoque
		<i>Hypophyse</i>	<i>Mésentère</i>	
		Adénome : éosinophile chromophile basophile	Neurofibrome Sarcome Fibromyxome	<i>Prostate</i>
	<i>Surrénale</i>			Adénome Neurofibrome
	Gangli-neurome Gangli-fibromyome Adénome Sarcome Phéochromocytome	<i>Vaisseaux</i>	<i>Ganglions</i>	<i>Vésicules séminales</i>
		Péri-artérite noueuse	Adénopathie abdominale Sarcome	Neurofibrome
<i>Œsophage</i>		<i>Ligament large</i>	<i>Bronche</i>	
Néoplasme Neurofibrome Carcinome neuro-fibromateux		Kyste Léiomyome	Epithélioma Neurofibrome	<i>Tératome kystique présacré</i>
	<i>Ovaire</i>		<i>Epididyme</i>	<i>Testicule</i>
	Sclérose Aplasie Néoplasme Kyste Fibromyome Neurofibrome	<i>Pharynx</i> <i>Larynx</i> <i>Amygdale</i>	Kystes	Neurofibrome
<i>Rate</i>		Neurofibrome Angiome	<i>Lymphangione rétro-péritonéal</i>	<i>Vagin</i>
Tumeur Nodule cartilagineux Splénome				Malformation Neurofibrome

Il existe, bien entendu, d'autres types histologiques de lésions viscérales au cours de la neurofibromatose. Il n'est pas possible d'en dresser un inventaire complet ; en effet, il s'agit souvent de tumeurs constatées dans des cas isolés, sans aucun autre exemple d'une telle formation, et l'on ne saurait leur accorder autant d'intérêt qu'aux lésions habituelles précédemment décrites.

Evolution

Nous avons envisagé, à propos de la symptomatologie clinique des formes viscérales de la neurofibromatose, un certain nombre de signes qui représentent, en fait, déjà des complications dues au développement in situ des tumeurs : complications respiratoires, cardiaques, digestives, endocriniennes, hémorragiques...

Il faut cependant reconnaître que ces complications dépendent surtout du volume et du siège des localisations splanchniques qui — en elles-mêmes, sur le plan histologique — restent en principe bénignes.

Sur le plan évolutif général de la maladie, on peut ainsi, avec CARRIÈRE et HURIEZ, distinguer :

- 1) des *formes fixées* qui, une fois apparues, ne se modifient pas ;
- 2) des *formes subaiguës à poussées évolutives*, évoluant par périodes entrecoupées de phases de stabilisation ;
- 3) des *formes à évolution rapide et grave*, dont le caractère malin peut être prouvé par la découverte de lésions de type sarcomateux.

Cette malignité est valable, non seulement pour les lésions cutanées et nerveuses classiques de la maladie, mais aussi pour les localisations viscérales : citons, entre autres, les observations de VON RECKLINGHAUSEN, ADRIAN, HERXHEIMER et ROTH, SHOULDICE et HARTMAN, concernant des sarcomes digestifs. On estime aux environs de 10 % les probabilités d'une dégénérescence maligne : les chiffres moyens avancés sont de 12 % (GARRE), 13 % (JONES et HART), 8,3 % (BORRONI), 13 % (Hosoï). En 1931 d'ailleurs, Hosoï énonce une série de principes chirurgicaux à respecter :

« — L'exérèse partielle ou la blessure d'un neurofibrome peut déclencher sa dégénérescence sarcomateuse.

« — Après exérèse complète d'une tumeur sarcomateuse, on peut assister à la dégénérescence sarcomateuse d'un neurofibrome d'une toute autre localisation.

« — Après intervention, les récidives locales ou régionales sont fréquentes.

« Mais dans tous ces cas, il est habituel de constater l'absence de métastases proprement dites. »

Cette dernière opinion ne doit cependant être admise qu'avec réserve.

Traitement

On conçoit qu'avec le danger, local ou à distance, d'une intervention pour exérèse même minime, il y ait lieu d'adopter une conduite prudente. Evidemment, devant une complication nécessitant un traitement immédiat, l'urgence prime tout : une tumeur, neurofibromateuse ou non, qui saigne au niveau du tube digestif ou de la vessie, une sténose gastro-intestinale, un adénome hypophysaire menaçant la vue, un phéochromocytome entraînant une hypertension paroxystique sont — parmi d'autres — autant d'exemples où le chirurgien interviendra. Mais il faudra surveiller soigneusement les patients dans les suites opératoires pour parer, dans la mesure du possible, à une poussée évolutive ou à une transformation sarcomateuse de la maladie, en utilisant par exemple la radiothérapie.

2) SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Beaucoup moins répandue que la neurofibromatose de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse de Bourneville est cependant bien étudiée dans ses formes cliniques ; et à la suite de plusieurs mises au point, tant françaises qu'étrangères, la recherche des localisations viscérales est devenue une règle.

Clinique

Dans cette maladie également, chaque appareil peut payer un tribut particulier et exprimer son atteinte par une symptomatologie qui — parfois — lui est spécifique. Etant donné la fréquence des localisations viscérales multiples chez un même malade, c'est donc encore une fois un polymorphisme clinique qui sera la note dominante.

a) SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :

Très schématiquement, on oppose d'une part les signes traduisant une malformation congénitale, d'autre part les signes exprimant l'envahissement du cœur par une ou plusieurs tumeurs rhabdomyomateuses.

Ainsi, c'est un souffle organique de siège précis qui peut caractériser une sténose mitrale, un rétrécissement aortique, une transposition des vaisseaux, un défaut de cloisonnement des septa avec shunt. Il est possible de déceler la persistance du canal artériel, l'existence d'un tronc artériel incomplètement divisé. Ailleurs, une hypertension artérielle dans le domaine brachiocéphalique entraîne la découverte d'une coarctation de l'aorte. Enfin, toute une série d'autres malformations cardio-vasculaires avec défaut d'implantation des veines sont mises en évidence.

L'existence d'un rhabdomyome, d'une rhabdomyomatose localisée ou diffuse du cœur, est de nature à créer en premier lieu des troubles du rythme : tachycardie, tachy-arythmie, bradycardie, bloc complet ou incomplet ; mais, rapidement, l'insuffisance cardiaque s'installe, il apparaît un bruit de galop, la décompensation suit avec son tableau d'anasarque. Le caractère péjoratif attaché à cette tumeur n'est pas un vain mot : les malades porteurs d'un rhabdomyome dépassent rarement l'âge de la première ou de la seconde enfance ; aucun n'a vécu plus de 37 ans.

b) SIGNES RESPIRATOIRES :

Ils sont des plus importants, bien que peu fréquents. On constate d'ailleurs avec étonnement qu'ils n'ont retenu l'attention des cliniciens que depuis relativement peu de temps. Il a fallu en effet attendre les remarquables observations des auteurs nordiques, BERG, VEJLENS, ZACHRISSON, pour que le problème des troubles respiratoires au cours de la sclérose de Bourneville suscite un triple intérêt, clinique, anatomique et physiopathologique.

Indépendamment des signes thoraciques et généraux habituels aux tumeurs pulmonaires secondaires (métastases parenchymateuses, en lâcher de ballon, d'un éventuel sarcome rénal accompagnant la sclérose tubéreuse), la symptomatologie respiratoire habituelle des formes pulmonaires de la phacomatose de Bourneville est riche : c'est par exemple une insuffisance pneumique chronique, une dyspnée progressive en imposant pour un asthme à dyspnée continue ou pour un état emphysémateux. Ce sont presque exclusivement les femmes qui sont touchées, sans que l'on puisse savoir pourquoi ; en effet, parmi tous les cas connus, seules trois observations (ACKERMANN, 1944 ; BORBERG, 1951 ; DAWSON, 1954) concernent des hommes. Le substratum anatomique de ce trouble respiratoire correspond à une transformation micropolykystique de tout ou partie d'un ou des

deux poumons. Une complication parfois grave est fréquente : le pneumothorax spontané brutal, angoissant, asphyxique, volontiers récidivant.

Le pronostic attaché à cette manifestation clinique est sévère : le délai de survie à partir des premiers signes respiratoires ne dépasse guère quelques années.

c) SIGNES DIGESTIFS ET ABDOMINAUX :

Les troubles du transit digestif en rapport avec une localisation viscérale de la sclérose tubéreuse sont des plus variés :

— La déglutition peut être défectueuse, avec dysphagie, régurgitation et retentissement sur l'état général, lorsqu'il existe un diverticule œsophagien.

— On décèle souvent des signes de dyspepsie ; l'évacuation gastrique peut être ralentie ou bloquée, et le tableau clinique est celui de toute sténose pylorique : gros estomac, clapotis à jeun, vomissements alimentaires copieux. Des alternatives de diarrhée et de constipation attirent l'attention sur le gros intestin, et les examens paracliniques aboutissent au diagnostic de tumeur colique, polypose intestinale, cancer parfois.

— A la palpation de l'abdomen, on sent rarement une hépatomégalie irrégulière, traduisant l'existence d'un foie polykystique, d'un adénome, ou d'un lipome unique du foie.

— En dehors des troubles digestifs variables (stéatorrhée en particulier), l'atteinte pancréatique ne donne généralement aucun retentissement clinique, à l'exception cependant d'un diabète léger.

— L'hypertrophie splénique due à un sarcome, à un splénome, à une métastase, est assez rare, et ne se traduit que par une pesanteur dans l'hypocondre gauche ; la palpation et la percussion, en rendant compte d'une augmentation de volume de la rate, montrent toute l'importance d'un examen complet.

d) SIGNES URINAIRES :

Les troubles de la miction sont exceptionnels. La plupart du temps, on découvre, lors d'un examen systématique, une albuminurie ou une petite insuffisance rénale, ce qui incite à pratiquer des investigations plus poussées. On constate ainsi, soit des malformations congénitales (rein double, agénésie d'un rein, rein en fer à cheval, absence d'un uretère), soit des tumeurs ou des kystes rénaux, non décelables à l'examen clinique seul.

e) SIGNES GÉNITAUX :

On connaît quelques cas d'agénésie testiculaire dont le diagnostic différentiel avec l'ectopie testiculaire double n'est pas toujours facile à établir, et bien souvent la réponse est entre les mains du chirurgien.

Chez la femme, le fibromyome utérin est de constatation fréquente, par conséquent sans grande signification. Les tumeurs ovariennes, proprement dites, ne sont reconnues que lors d'une laparotomie exploratrice, décidée devant un tableau de dysménorrhée avec suspicion de néoformation ovarienne au toucher vaginal.

f) SIGNES ENDOCRINIENS :

Plusieurs observations cliniques font état de troubles respiratoires par compression médiastinale haute : la notion d'une image radiologique particulière conduit au diagnostic de tumeur thymique, auquel cas l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie se discute, suivant le tableau clinique.

L'adénome thyroïdien est de constatation banale ; il s'accompagne rarement de signes d'hyperthyroïdie.

Par contre, on doit insister sur la fréquence des localisations tumorales surrénales :

— d'une part, au niveau du cortex, sans retentissement clinique marqué ;

— d'autre part, au niveau de la zone médullaire,

et — comme y insistent encore récemment GLUSHIEN et coll. — c'est avant tout un médullosurrénalome qu'il faut s'attendre à déceler.

En particulier, l'existence d'une hypertension artérielle, qu'elle soit permanente ou non, doit suffire à imposer un test à la régistine, chez tout sujet jeune et porteur de stigmates cutanés de sclérose tubéreuse.

g) SIGNES OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES :

Le bec-de-lièvre et sa forme complète, la « gueule de loup », sont parmi les plus répandues des malformations visibles notées à la naissance. Beaucoup moins nombreux sont les cas dans lesquels on trouve de petites tumeurs dures au niveau de la langue, de la voûte du palais, des gencives ; elles n'ont, en pratique, aucun retentissement clinique, ou donnent simplement lieu à une gêne locale.

Le clinicien, averti de la fréquence des formes splanchniques, parfois prédominantes, de la sclérose tubéreuse, devra compléter

son examen clinique par un certain nombre de recherches, destinées à préciser morphologiquement le substratum anatomique de cette phacomatose viscérale.

On pratique ainsi couramment l'endoscopie digestive, les explorations radiologiques œsophago-gastro-intestinales, la coéloscopie.

La radiographie pulmonaire simple et les tomographies sont indispensables en matière de myomatose interstitielle diffuse du poumon.

L'urographie intraveineuse, l'urétéro-pyélographie ascendante, le pneumo-rétro-péritoine sont devenus des examens de routine lorsqu'il existe le moindre doute sur une tumeur rénale ou surrénale.

L'E. C. G. est la pierre de touche des investigations cardiovasculaires visant à prouver et à localiser un processus rhabdomyomateux.

Enfin, il faut espérer que des examens encore exceptionnels, tels que la ponction-biopsie du rein ou du poumon, entreront bientôt dans la pratique, à côté des classiques ponction-biopsie hépatique et ponction-aspiration splénique, pour nous aider à préciser davantage le nombre et l'importance des localisations viscérales de la maladie de Bourneville.

Mais quelle que soit la perfection de nos moyens actuels et à venir d'investigation, il n'en restera pas moins toujours un certain nombre de cas où une sclérose tubéreuse ne s'accompagnera d'aucun signe pathologique viscéral évident. Et pourtant, à l'autopsie, on aura pratiquement dans 100 % des cas, la surprise de noter des altérations micro- ou macroscopiques caractéristiques, telles que nous allons les voir.

Anatomie pathologique

Avant d'envisager la structure histologique de ces lésions, il est nécessaire de définir quelques généralités valables pour l'ensemble du problème des formes viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

1) SIÈGE ET POURCENTAGE DES DIFFÉRENTES TUMEURS

La littérature mondiale consacrée à la phacomatose de Bourneville est riche, et les observations ne cessent de s'accumuler qui précisent l'existence de telle ou telle forme viscérale accompagnant le tableau neuro-ectodermique classique de la maladie.

Pour avoir constaté des divergences étonnantes, incompréhensibles même, entre certains auteurs quant à la répartition et à la fréquence de ces formes cliniques (il est vrai que trop souvent les séries étudiées ne comportent pas suffisamment de cas pour être statistiquement valables), nous avons voulu rassembler dans un tableau synthétique la somme des découvertes effectuées à propos de tout ce que nous avons pu contrôler sur la question. Le résultat se trouve consigné ci-dessous, à propos de 448 cas de *lésions viscérales* :

<i>Rhabdomyome cardiaque</i>	104	Pancréas	3
<i>Cardiopathie congénitale</i> . . .	13	Rate	9
<i>Poumon</i>	40	<i>Rein</i>	187
Œsophage	2	Vessie	1
Estomac	3	<i>Ovaire</i>	12
Duodénum	1	<i>Utérus</i>	10
<i>Grêle</i>	12	Ligament large	1
Côlon	1	Surrénale	8
Appendice	1	<i>Thyroïde</i>	13
Mésentère	2	Thymus	2
<i>Foie</i>	13	Hypophyse	3
Vésicule	1	Gencives	3
Ganglions	2	Testicule	1

L'examen de ce tableau permet de voir émerger deux types de formes splanchniques qui surpassent tous les autres par leur supériorité numérique :

L'atteinte rénale est de très loin la plus fréquente, puisqu'elle domine avec le chiffre de 42 %.

La lésion cardiaque rhabdomyomateuse prend la deuxième place qu'on lui reconnaît généralement, avec seulement 23,2 %.

Bien que de connaissance plus récente par rapport aux autres formes viscérales, *l'atteinte pulmonaire* se classe au troisième rang en importance, groupant 9 % des cas. Ce taux pourrait paraître exagéré aux yeux de certains : en fait, il est vraisemblable qu'il est encore inférieur à la réalité, car il existe sûrement un stade histologique infra-clinique de la myomatose interstitielle diffuse du poumon ; seul un examen anatomo-pathologique systématique permettrait de le mettre en évidence.

A un pourcentage identique de 2,9 %, nous trouvons ensuite les *lésions hépatiques, thyroïdiennes*, et les *cardiopathies congénitales* aux variétés multiples.

Ensemble également, les atteintes *ovariennes* et *intestinales* : 2,7 %, suivies de très près par les atteintes de l'*utérus* (2,3 %).

Les autres cas sont pratiquement des raretés, dont le seul intérêt est de montrer pourtant la variété extraordinaire du siège possible de ces formes viscérales de la sclérose tubéreuse.

Pour notre part, de l'ensemble de quatre observations personnelles, nous pouvons tirer des arguments histologiques qui concernent une atteinte :

- *cardiaque* (rhabdomyome),
- *respiratoire* (kyste aérien géant, myomatose pulmonaire),
- *urinaire* (kyste + hypernéphrome, fibromyolipome, angiofibrome),
- *endocrinienne* (adénome kystique de la thyroïde, fibromyolipome de la surrénale, angiofibrome de la surrénale).

2) ASPECT MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

Dans un chapitre qui a la prétention de rassembler les différents aspects macroscopiquement visibles des atteintes splanchniques accompagnant la sclérose tubéreuse, il est nécessaire de préciser qu'ils sont multiples et protéiformes, en rapport avec les signes cliniques, eux-mêmes très variables. Il est naturel de passer en revue les modifications décelables au niveau des différents viscères, groupés par appareils.

1) *Appareil cardio-vasculaire* : Dans un petit nombre de cas, on met en évidence des anomalies de nature congénitale, qui intéressent le cœur, à la fois dans ses cavités et dans son système vasculaire afférent ou efférent. Nous ne saurions nous étendre sur l'extrême variabilité des formes ainsi décelées : communication interauriculaire ou interventriculaire, cœur à trois chambres, coarctation aortique, persistance du canal artériel, anomalies des arcs aortiques, retour veineux pulmonaire ou sinusal anormal, sténoses orificielles, malformations du tronc artériel. En fait, toutes les cardiopathies congénitales sont susceptibles de faire partie du tableau général de la maladie de Bourneville.

Il est beaucoup plus passionnant de considérer les autres lésions rencontrées au niveau du cœur. Il existe ainsi, en surface, ou en profondeur dans les sillons, dans la paroi musculaire interventriculaire, des formations tumorales arrondies ou ovalaires, molles (lipomes) ou dures (fibromes). Dans quelques observations, on relève des modifications portant sur l'endocarde : dans un cas, CROME signale un épaississement de l'endocarde dans l'oreillette gauche, au contact de la surface ventriculaire gauche du septum interventriculaire et sur les cordes tendineuses de la valvule mitrale. Dans un second cas,

la surface endocardique de l'oreillette gauche et du septum interventriculaire gauche est épaissie, opaque ; une zone de tissu induré, fibreux, recouvre l'endocarde, les colonnes charnues, et envahit l'apex ventriculaire gauche. De telles lésions avaient déjà été notées par CRITCHLEY et EARL, NORMAN et TAYLOR : elles correspondent à une fibro-élastose endocardique.

C'est, enfin, avec une fréquence remarquable qu'on trouve des tumeurs cardiaques rhabdomyomateuses : elles se présentent sous forme de nodules essentiellement de siège ventriculaire, partiellement enfouis sous les piliers ou leurs trabécules, de couleur grisâtre. Ces masses gagnent la profondeur, allant même jusqu'à soulever l'endocarde ; particulièrement nombreuses dans la cloison interventriculaire et dans le ventricule gauche, elles réalisent des groupements variables :

— exceptionnellement, une tumeur unique, ferme, ovale, de 1/2 à 1 cm de diamètre ;

— fréquemment, des tumeurs multiples disséminées, dont le volume varie de la grosseur d'un grain de mil à celle d'un pois, d'une petite cerise ou d'une noix, de coloration claire nettement tranchée ;

— parfois, la tumeur correspond à une infiltration pariétale diffuse, siégeant avec prédilection au voisinage de l'endocarde.

Le rhabdomyome cardiaque étant une cause de mortalité précoce, on comprend aisément que sa fréquence soit beaucoup plus élevée chez l'enfant (58 %) que chez l'adulte (17 %) : c'est un fait souligné par THONY dans sa thèse, et par DEBRÉ, THIEFFRY et collaborateurs.

2) *Appareil respiratoire* : Depuis une vingtaine d'années seulement, les lésions pulmonaires de la sclérose tubéreuse sont connues et recherchées systématiquement. L'image radiologique en mailles de filet d'abord, puis en rayon de miel, correspond anatomiquement à de profonds remaniements du parenchyme. A l'ouverture du thorax, les poumons présentent un aspect tout à fait étrange, rappelant un nid d'abeilles, un gâteau de miel. Il existe de petites bulles remplies d'air qui font hernie en surface sous la plèvre viscérale, et dans l'ensemble les poumons sont très volumineux. A la coupe, on a l'impression de découvrir un véritable tissu éponge, car le parenchyme est entièrement et diffusément parsemé de petites cavités ou formations kystiques arrondies, de la grosseur d'un pois au maximum, contenant de l'air ou exceptionnellement un liquide séreux clair. Chacune de ses cavités, à un examen plus attentif, se

subdivise en une multitude de kystes plus petits. Parfois, aux mailles de ce réseau, on trouve de petits nodules miliaires gris blanc, gros comme des lentilles au maximum. La dilatation kystique porte à la fois sur les alvéoles et sur les dernières bronchioles : il s'agit d'une ectasie broncho-alvéolaire (LYONNET).

Ces lésions sont généralement bilatérales et diffuses.

3) *Appareil digestif et organes annexes abdominaux* : On parle peu des atteintes viscérales localisées au tube digestif ou aux glandes annexes. Pourtant, elles existent.

VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE rapporte une observation de sclérose tubéreuse avec tumeur mixte de la grosseur d'une pomme, localisée à l'estomac et opérée. Le malade de KAWAMURA présente en même temps un diverticule œsophagien, une tumeur pancréatique et une polypose rectale. Ce sont des ulcérations muqueuses multiples qui sont découvertes à l'autopsie d'un jeune garçon de 12 ans dont nous parle PERUSINI : elles s'étagent tout le long du tube digestif depuis le jéjunum jusqu'au rectum ; en même temps, l'appendice frappe par son gigantisme.

La lésion la plus fréquente semble correspondre à une dissémination de nodules au niveau du duodénum et de l'intestin grêle, réalisant en fin de compte dans les cas les plus nets une polypose étendue ; les éléments saillants sous la muqueuse sont de consistance ferme, leur taille varie de celle d'une tête d'épingle à celle d'un grain de riz.

Avec un pourcentage à peu près identique, on relève des lésions hépatiques sous la forme de masses arrondies ou ovalaires enchâssées dans un parenchyme sain, affleurant souvent la surface : ces tumeurs correspondent histologiquement à des angiomes caverneux ou cavernomes.

Parmi les organes abdominaux intrapéritonéaux, la rate peut prendre un volume considérable, qu'elle soit le siège d'une hypertrophie globale ou localisée (splénome, métastases sarcomateuses).

4) *Appareil urinaire* : Le rein est le viscère le plus fréquemment atteint dans la maladie de Bourneville (80 % des cas). Il présente des lésions qui sont un mélange de tumeurs et de kystes. On ne peut rien ajouter aux premières descriptions des auteurs français sur la question : BOURNEVILLE, BONNAIRE, BABONNEIX. Sur les deux reins, on constate l'existence de tumeurs multiples, sous forme de noyaux arrondis de volume variable, d'une tête d'épingle à un œuf de pigeon, une noix, une orange. De consistance ferme, d'une teinte blanc jaunâtre, adhérentes à la capsule, elles sont enchâssées dans le cortex

rénal ; certaines sont isolées à l'intérieur du parenchyme et ne sont visibles que sur une coupe de l'organe. Il existe en outre, au milieu de ces nodules, des kystes séreux, transparents, lenticulaires, du volume moyen d'un grain de chènevis, parfois gros comme des haricots, dont la paroi est formée par des travées fibreuses blanchâtres et vasculaires ; ils sont à la fois superficiels et profonds.

A côté de ces altérations tissulaires, il existe des malformations congénitales variées : on cite avec une particulière fréquence une agénésie rénale unilatérale, ou un rein double avec uretère double.

5) *Appareil génital* : C'est dans le sexe féminin qu'on rencontre le maximum de lésions viscérales. La découverte d'un utérus volumineux, irrégulier, dur, en un mot fibromyomateux, n'est pour surprendre personne. Conjointement, on peut, dans un certain nombre de cas, mettre en évidence des modifications kystiques des ovaires.

Le défaut de développement des organes génitaux correspond, dans quelques rares observations, à une hypoplasie ou à une agénésie testiculaire ou utéro-ovarienne.

6) *Glandes endocrines* : Les glandes surrénales sont le siège de deux catégories de tumeurs :

— corticales, peu nombreuses, petites, rappelant par leur apparence les tumeurs rénales ;

— médullaires, de taille parfois importante, constituant des paragangliomes.

Au niveau du corps thyroïde, l'adénome est facilement reconnaissable, sous forme d'un nodule isolé ou de nodules multiples ; à la coupe, il s'avère dans quelques cas que l'adénome est kystique ; il est divisé par des cloisons de refend en un certain nombre de logettes renfermant un peu de liquide filant et visqueux.

3) ASPECT MICROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

Trois sortes de lésions dominent l'étude histologique des formes viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville : les tumeurs rénales, le rhabdomyome cardiaque, la transformation kystique des poumons. D'autres altérations tissulaires sont relevées, avec une fréquence beaucoup moindre ; nous leur consacrerons également quelques mots.

1) *Tumeur rénale* : Il s'agit d'un hypernéphrome vrai, dont la distinction avec la tumeur de Grawitz est désormais bien établie. Selon Masson, sur les coupes traitées par les techniques courantes, le tissu néoplasique paraît formé surtout de travées cellulaires anastomosées entre elles et serties par un stroma peu abondant. Ces travées

sont de calibre varié, tantôt étroites, avec deux ou trois cellules de front, tantôt plus larges où l'on peut compter vingt ou trente cellules. Ces éléments cellulaires sont grands, limités par une membrane très nette et d'aspect rigide ; ils sont polygonaux, et leurs faces de contact planes comme celles d'un épithélium malpighien. Le cytoplasme est abondant, fortement acidophile, finement granuleux ; ailleurs, plus pâle et vaguement aréolaire ou spongieux. Jamais ces cellules ne sont optiquement vides comme celles des tumeurs de Graitz, et d'ailleurs elles ne renferment que peu de glycogène, pas de lipoides. Le noyau, sphérique et volumineux, occupe une situation centrale ou latérale. Les mitoses sont très rares. En somme, ces cellules ont les caractères d'oncocytes ; on peut parler d'oncocytome pour désigner une telle tumeur.

Parfois, la structure trabéculaire compacte cesse : la travée est creusée d'une cavité, et bordée d'une assise de cellules cylindro-cubiques. Cette cavité résulte vraisemblablement de la désintégration et de l'autolyse locale des cellules profondes de la travée, et non d'une différenciation canaliculaire ou acineuse.

A côté de l'hypernéphrome vrai, on rencontre fréquemment dans le rein une tumeur mixte, une malformation bénigne : le fibromyolipome. Ce dernier est caractérisé par une association de fibres musculaires lisses plus ou moins bien différenciées, et de cellules adipeuses, avec un contingent variable de vaisseaux sanguins. Selon la prédominance de tel ou tel tissu, on parle de myome, lipome, myolipome, angio-myolipome, les éléments myoïdes ayant une nette tendance à se grouper sans ordre au pourtour de nombreux vaisseaux.

Pour avoir observé chez un malade la présence simultanée dans un rein d'un fibro-myome et d'un hypernéphrome vrai, pour avoir constaté dans quelques cas de fibro-myolipomes des travées de cellules rappelant à s'y méprendre celles de l'oncocytome, RIOPELLE émet une ingénieuse hypothèse, à savoir que l'hypernéphrome vrai (= hamartome) prendrait naissance aux dépens des constituants d'un fibro-myolipome (= hamartie).

Lorsque l'aspect histologique des cellules évoque la malignité, et suivant la prédominance d'un type donné, on peut rencontrer un angiosarcome, un liposarcome, un myosarcome.

2) *Rhabdomyome cardiaque* : Tumeur circonscrite ou diffuse siégeant avec prédilection au voisinage de l'endocarde, le rhabdomyome du cœur est limité par une capsule incomplète, car les cellules rhabdomyomateuses sont pratiquement en continuité avec le

myocarde sain environnant. Cette lésion est caractérisée par des travées musculaires striées anastomotiques. Les unes, columnaires, volumineuses, sont parcourues par des fibrilles à double striation, à peu près parallèles ou entrecroisées, qui passent d'une cellule à l'autre. Les autres, beaucoup plus volumineuses encore, sont globuleuses. Leur sarcoplasma comporte un endoplasma compact contenant le noyau et un exoplasme mince, séparés l'un de l'autre par de larges vacuoles, et réunis par les cloisons radiaires qui limitent ces vacuoles. Les vacuoles contiennent de la graisse et du glycogène. Endoplasma, cloisons et exoplasma de ces « cellules araignées » sont parcourus par des fibrilles striées, diversement orientées.

Entre ces deux types de cellules musculaires, on trouve toutes les formes de passage. Leurs noyaux ne présentent jamais de signes de division. De tels éléments sont de structure identique à celle du réseau de Purkinje (ABRIKOSOFF).

Pour BERGER et VALLÉE, le rhabdomyome cardiaque répond vraisemblablement à l'épanouissement exagéré et parfois caricatural du potentiel évolutif purkinjéen du myocarde ; il s'agirait donc plutôt d'un purkinjéome. Pour d'autres auteurs (VON RECKLINGHAUSEN, SEIFFERT, KOLISKO, PONFICK, BONOME), il existe une analogie entre les éléments cellulaires du rhabdomyome et ceux du muscle cardiaque embryonnaire. En fait, malgré ces discussions, l'accord semble réalisé sur un point : l'absence de tout signe d'activité proliférative, de figures mitotiques et de transformation maligne conduit à considérer le rhabdomyome plus comme une malformation (hamartome) que comme une tumeur néoplasique.

En attendant que l'on soit fixé sur la nature exacte d'une telle lésion, BATCHELOR et MAUN proposent d'utiliser les termes de « tumeur nodulaire congénitale glycogénique du cœur », dont le pouvoir prolifératif n'excède pas celui du tissu normal au sein duquel elle est située.

3) *Lésions pulmonaires* : Macroscopiquement, comme nous l'avons vu, le poumon subit une transformation kystique diffuse, étant entendu que ces kystes sont de très petit volume. Sur le plan histologique, on s'aperçoit que rares sont les kystes qui sont revêtus d'un épithélium ciliaire bronchique cylindrique ou cubique ; en effet, la grande majorité ne présente aucun revêtement épithélial. La paroi des kystes est intéressante à considérer : elle est faite, en majeure partie, d'un tissu conjonctif de soutien renfermant de nombreux vaisseaux sanguins. Par rapport au tissu pulmonaire normal, il existe un épaississement notable des cloisons interalvéolaires et du tissu

interstitiel du parenchyme, dû pour une part à l'accroissement en quantité du tissu collagène. Les kystes ainsi formés correspondent à des alvéoles distendus : en fait la dilatation porte à la fois sur les alvéoles et sur les dernières bronchioles ; on peut parler de dilatation kystique broncho-alvéolaire, d'emphysème kystique, d'ectasie broncho-alvéolaire. Les cloisons renferment une surabondance de tissu myomateux dont la disposition ne s'ordonne pas en minces bandes parallèles superficielles comme dans le poumon polykystique congénital. Selon VEJLENS, on ne trouve pas, à ce niveau, de figures rappelant le muscle lisse vrai, mais plutôt des restes de tissu embryonnaire sans qu'il y ait cependant trace de cellules tumorales. En réalité, il s'agit bien d'un tissu myomateux dont les cellules sont rangées en bottes, en faisceaux, en formations entrecroisées, réalisant des groupements dont la structure se rapproche de celle des léiomyomes. C'est là un aspect très voisin de celui qu'on rencontre dans certaines tumeurs viscérales de la sclérose tubéreuse, dans les tumeurs rénales, en particulier. A côté de ces fibres musculaires lisses, il existe également, au sein des cloisons interalvéolaires épaissies et des parois kystiques, de nombreux grains de pigments sanguins et anthracosiques. Au total, les lésions pulmonaires de la maladie de Bourneville correspondent à une myomatose interstitielle diffuse avec ectasies alvéolaires, décrite aussi comme une hyperplasie musculaire pulmonaire ou une cirrhose musculaire du poumon.

Un problème, difficile à résoudre, se pose à ce sujet : un tableau anatomo-clinique absolument comparable, comportant des kystes pulmonaires de type emphysémateux, avec évolution progressive vers la mort, et présence d'une myomatose pulmonaire diffuse à l'autopsie, a été rapporté par VON STESSEL (deux cas), KERLEX, SHORE et YOUNG, NOLTE, ROSENDAL, DE FINE LICHT ; pour ces cas, il n'existait cependant, cliniquement ou anatomiquement, aucun autre stigmate de la maladie de Bourneville. On peut se demander si ces observations ne représentent pas une forme pulmonaire pure, isolée, de la sclérose tubéreuse. A l'inverse, on a douté de la spécificité de la myomatose pulmonaire diffuse avec transformation kystique des alvéoles et des bronchioles en tant que signe direct de la phacomatose tubéreuse ; cette lésion histologique pourrait ne traduire qu'une réaction du tissu pulmonaire sans signification particulière. Telle est l'opinion de DECHAUME, qui consacre une importante étude aux lésions de la sclérose de Bourneville. Pour cet auteur, les lésions pulmonaires dans cette maladie sont, au même titre que toutes les autres altérations viscérales rencontrées dans cette affection, le résultat d'une sclérose disséminée, liée vraisemblablement à des lésions vas-

culaires congénitales. Il y aurait donc lieu, d'après DECHAUME, de rattacher la sclérose tubéreuse de Bourneville au groupe des scléroses de nature vasculaire, dans lequel entrerait par là même au premier chef l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau.

4) Les autres lésions histologiques décelables, parce que beaucoup plus classiques, soulèvent moins de discussions. Lorsqu'elles siègent au niveau des capsules surrénales, elles prennent dans la portion corticale l'aspect d'un adénome banal, alors que dans la portion médullaire elles réalisent un phéochromocytome. Tout le long du tube digestif, il existe une prolifération du tissu collagène et surtout du tissu musculaire lisse, expliquant d'une part la possibilité d'une sténose hypertrophique du pylore, d'autre part l'individualisation de polypes sessiles léiomyomateux sur l'intestin grêle et le côlon. La rate est parfois le siège d'un splénome, quand il ne s'agit pas d'une métastase d'un sarcome viscéral. Le pancréas peut subir une dégénérescence fibrosante ou renfermer des nodules adénomateux développés aux dépens du parenchyme exocrine. HALLERVORDEN cite cependant la découverte d'adénome insulaire pancréatique. Dans le foie, on trouve habituellement un ou plusieurs adénomes angiomateux (cavernomes), parfois un simple lipomyome. Le fibrome et le léiomyome se rencontrent dans l'ovaire où ils peuvent réaliser des lésions kystiques. La glande thyroïde renferme des productions adénomateuses simples ou kystiques avec une grande fréquence.

Pour faire une énumération complète, il faudrait aussi parler des nombreuses anomalies ou malformations congénitales accompagnant ce cortège de lésions viscérales ; il faudrait citer les cas de rates ou de surrénales accessoires relevés épisodiquement, les tératomes, les kystes dermoïdes, les hernies ombilicales. Mais surtout, il est nécessaire de préciser que certaines images histologiques permettent, dans quelques observations, d'affirmer le caractère sarcomateux des tumeurs, dont la malignité s'extériorise localement aussi bien qu'à distance, en donnant des métastases incontestables.

Evolution

Dans la majorité des cas, les tumeurs viscérales de la sclérose tubéreuse sont d'évolution bénigne : nous en avons déjà la démonstration indirecte en rappelant qu'elles sont presque toujours latentes, ne s'extériorisant par aucun signe clinique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

*Liste récapitulative des différents types histologiques lésionnels
splanchniques au cours de la sclérose tubéreuse*

<i>Rein</i>	<i>Cœur</i>	<i>Poumon</i>	<i>Foie</i>	<i>Intestin</i>
Rein bifide	Rhabdo- myome	Lobe surnu- méraire	Néoplasme	Polype
Agénésie	Fibromyome	Métastase	Nodule angiomateux	Cancer
Rein en fer à cheval	Myxome	sarcomateuse	caveux	Ulcérations digestives
Tératome	Lipome	Adénome	Angiomyo- lipome	Mégacôlon
Rhabdo- myome	Fibro-élastose	Bronchectasie	Adénome	Léiomyome
Fibrosarcome	Malformations congénitales :	Poumon micropoly- kystique	Lipome	
Angiomyo- sarcome	sténose artère pulmonre	Miliaire	Hémangiome	<i>Rate</i>
Adéno- sarcome	canal artériel	Myomatose interstitielle		Tumeur
Angiosarcome	communica- tion I. V.	Kyste géant	<i>Utérus</i>	Rates acces- soires
Kyste	trou de Botal		Fibromyome	Sarcome
Hyper- néphrome	sténose aortique	<i>Estomac</i>		Splénome
Tumeur mixte : lipome léiomyome fibrome angiome	rétrécissem. mitral	Fibrome	<i>Duodénum</i>	<i>Œsophage</i>
	tronc artériel	Myome	Nodules hy- perplasiques (follicules	Diverticule
	transpo- sition	Tumeur mixte	lymphatiques)	<i>Rectum</i>
		Néoplasme	Tumeur	Polype
		Sarcome		Fibrome
<i>Ganglions</i>	<i>Pylore</i>	<i>Vésicule biliaire</i>		<i>Ovaire</i>
Angiofibrome	Hyper- trophie	Lithiasie	<i>Surrénale</i>	Kyste
	Sténose		Lipome	Surrénale accessoire
<i>Uretère</i>	<i>Ligament large</i>	<i>Thymus</i>	Adénome	
Agénésie	Kyste	Tumeur	Phéochromo- cytome	<i>Langue</i>
Kystes		Persistence		<i>Gencives</i>
	<i>Pancréas</i>	<i>Appendice</i>	<i>Thyroïde</i>	<i>Voûte du palais</i>
<i>Agénésie testiculaire</i>	Adénome	Hyper- trophie	Adénome	Nodule Télangiec- tasie

En fait, il est indispensable de nuancer cette manière de voir, car les altérations splanchniques sont capables d'assombrir fâcheusement le pronostic.

En premier lieu, précisons qu'elles conservent indéfiniment un pouvoir évolutif, prolifératif, tout au long de la vie de l'individu, même si elles restent bénignes.

En second lieu, dans la maladie de Bourneville, le pronostic est fonction du siège des altérations. Les atteintes pulmonaires, cardiaques et rénales sont les plus dangereuses.

a) *La myomatose interstitielle diffuse du poumon* n'apparaît qu'à l'âge adulte et surtout chez la femme. On connaît sa complication majeure : le pneumothorax spontané de caractère récidivant. Les conséquences en sont néfastes pour les patients et ne font qu'ajouter à l'insuffisance respiratoire progressive qui entraînera finalement la mort.

b) *En ce qui concerne les lésions cardiaques*, elles portent aussi une lourde responsabilité dans l'évolution de l'affection. La fibro-élastose de l'endocarde, pour rare qu'elle soit, n'en est pas moins un arrêt de mort pour le nouveau-né, dont la durée de vie ne dépassera pas quelques semaines, quelques mois peut-être. Pour le rhabdomyome, la question reste également grave : STEINBISS affirme à juste titre que « le rhabdomyome cardiaque est une lésion d'évolution fatale ». Se développant très tôt pendant la vie intra-utérine, il peut se manifester par différents troubles cardiaques dès la naissance. Le fait qu'il soit surtout observé par les pédiatres se conçoit sans difficulté : les malades porteurs d'un rhabdomyome ont peu de chances d'atteindre l'âge pubertaire, encore moins l'âge adulte. La tumeur s'observe essentiellement chez le nourrisson ; l'âge le plus avancé auquel on l'ait découverte est 37 ans ! On précise qu'habituellement, 20 % des malades sont mort-nés ou meurent à la naissance ; plus de 50 % succombent avant la fin de la première année, et environ 85 % avant la puberté.

c) *Pendant longtemps on a considéré les lésions rénales* (hyper-néphrome vrai, ou angio-fibro-lipo-myome) comme toujours bénignes, ne donnant en règle générale aucun signe clinique, même minime. Déjà FISCHER introduisait une restriction à ce principe en 1911 et depuis — un petit nombre d'observations en faisant foi — il est devenu nécessaire de se montrer moins optimiste en matière de tumeurs rénales. HORNOWSKI et RUDZKI jettent l'alarme en affirmant que « la sclérose tubéreuse entraînerait dans une certaine mesure

une tendance à la dégénérescence néoplasique ». Au niveau du rein, c'est essentiellement le stroma qui peut proliférer et acquérir des caractères malins : on parle de sarcome, et on connaît des cas d'angio-myosarcome, d'hémangiofibroliposarcome ; on cite également un curieux cas d'épithélio-sarcome où le néoplasme commence sous forme d'un épithélioma, puis est étouffé, détruit par le stroma sarcomateux qui finit par prendre le dessus. Ce tissu cancéreux essaime à distance, peu souvent il est vrai : on retrouvera des métastases dans la rate et dans le foie principalement.

Traitement

Lorsque, dans de rares cas, le diagnostic de lésion viscérale peut être établi grâce aux investigations paracliniques, il est presque constamment impossible d'opposer aux tumeurs ainsi découvertes un traitement efficace. On ne saurait envisager d'intervention chirurgicale devant un poumon polykystique ou devant une rhabdomyomatose cardiaque. D'autre part, les lésions rénales étant souvent diffuses et bilatérales, là non plus l'indication d'exérèse ne peut se poser.

On assiste donc, impuissant, à l'évolution de la maladie. Lorsque la preuve de la nature sarcomateuse de certaines formes viscérales est apportée, la radiothérapie est une arme utilisable, mais sans garantie d'efficacité constante.

3) ANGIOMATOSE RÉTINO-CÉRÉBELLEUSE DE VON HIPPEL-LINDAU

Parmi les angiomatoses neuro-ectodermiques rangées au sein des phacomatoses, la maladie de von Hippel-Lindau est une des plus riches sur le plan séméiologique général ; c'est aussi une des plus rares. Cependant, par chance, et à cause principalement de l'intérêt toujours renouvelé des découvertes auxquelles conduit son étude, elle fait l'objet de nombreuses publications. On peut dire que chaque cas rapporté est scrupuleusement passé en revue, éclairé dans ses moindres détails.

On comprendra aisément, dans ces conditions, le poids et la valeur des études cliniques, radiologiques et anatomopathologiques que les auteurs lui consacrent.

Clinique

Si nous mettons à part les signes pathologiques en rapport avec l'atteinte oculaire et les lésions cérébelleuses donnant à la maladie ses caractères fondamentaux, nous devons reconnaître que la symptomatologie viscérale est assez réduite dans le tableau général de l'angiomatose de von Hippel-Lindau.

a) SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :

Dans la règle, il n'existe aucun retentissement cardiaque : généralement, le cœur reste indemne de toute lésion systématisée, en particulier de tout rhabdomyome.

b) SIGNES RESPIRATOIRES :

Leur fréquence est loin d'être grande, et ils s'expriment par des douleurs thoraciques, de la dyspnée, parfois une expectoration. C'est en fait un examen radioscopique ou radiographique systématique qui permet de découvrir une opacité pulmonaire, anormale, correspondant à un kyste, un adénome, un angiome caverneux. Les complications brutales, à type d'hémoptysie, sont l'exception.

c) SIGNES DIGESTIFS ET ABDOMINAUX :

Ils sont pratiquement les seuls à attirer l'attention des patients. On connaît seulement deux cas d'atteinte gastrique, sans expression clinique, d'ailleurs. Par contre, les malades se plaignent volontiers de douleurs abdominales épigastriques, et l'examen local rend compte soit de masses tumorales disséminées à topographie intestinale, soit d'une masse médiane de siège pancréatique. En effet, le pancréas présente très souvent une hypertrophie due à l'existence de kystes et de tumeurs de différentes tailles. Il faut toujours, dans ce cas, rechercher une glycosurie, probablement plus fréquente qu'on ne le croit.

La palpation soigneuse du foie peut permettre éventuellement de déceler un noyau ou plusieurs masses irrégulières qui témoignent de l'existence d'un angiome caverneux ou d'une polykystose.

En cas d'hypertrophie splénique, il faut penser à la possibilité d'un angiome ; il est donc contre-indiqué de faire une ponction-aspiration de la rate dans un but diagnostique chez un sujet atteint d'une phacomatose angiomateuse.

d) SIGNES URINAIRES :

Une albuminurie isolée, l'existence d'une masse donnant un contact lombaire, sont des signes qui évoquent une localisation

rénale : on en recherchera les stigmates radiologiques par les examens habituels (pyélographie, urographie) ; la déformation pyélocalicelle constatée signe une lésion angiomateuse, un kyste, un hypernéphrome.

On cite un seul cas d'atteinte vésicale, par papillome : il est évident que l'exploration de la vessie s'impose devant un tableau de dysurie, douleurs à la miction, pyurie ou hématurie.

e) SIGNES GÉNITAUX :

L'ovaire est le siège de tumeurs parfois volumineuses dont on conçoit le retentissement clinique : troubles de la menstruation, douleurs abdominales basses, masses latéro-pelviennes perçues au toucher vaginal.

La palpation des bourses conduit parfois à la découverte d'un kyste unique ou de kystes multiples de l'épididyme.

f) SIGNES ENDOCRINIENS :

On ne signale aucun signe clinique particulier dans les rares cas où l'on décèle une tumeur du cortex surrénal. A l'inverse, GLUSHIEN estime indispensable de rechercher l'existence possible d'un phéochromocytome au cours de l'évolution d'une maladie de von Hippel-Lindau : un tableau de crises vaso-constrictives généralisées avec flèche tensionnelle en est très évocateur.

Orienté par ces présomptions cliniques, le praticien va essayer de les transformer en signes indubitables d'atteinte viscérale. Nous retrouvons ici la même marche à suivre que nous avons évoquée à propos de la sclérose tubéreuse de Bourneville et de la neurofibromatose de Recklinghausen : c'est dire l'importance des examens radiologiques pulmonaires, digestifs, urinaires. Mais le dernier mot, en fait, appartient toujours à l'anatomo-pathologiste, qui se voit confier des pièces biopsiques — fruit d'une découverte opératoire au cours d'une intervention exploratrice — ou nécropsiques et, si l'on en juge d'après la littérature, c'est la source où puisent la majorité des auteurs.

Anatomie pathologique

Le nombre de cas d'angiomatose rétino-cérébelleuse dans lesquels est signalée une lésion viscérale paraît minime en regard de celui de la neurofibromatose ou de la sclérose tubéreuse. Pourquoi ? Parce que la maladie de von Hippel-Lindau est infiniment plus rare, surtout dans sa forme complète associant une malformation vasculaire de la rétine et des signes cérébelleux.

1) SIÈGE ET POURCENTAGE DES DIFFÉRENTES TUMEURS

Il n'y a rien d'étonnant, par conséquent, à ce que nous n'ayons pu rassembler que 89 cas d'atteinte *splanchnique*, dont la répartition est dressée dans le tableau ci-dessous :

Cœur	1	<i>Rein</i>	31
Poumon	3	Vessie	1
Estomac	2	Epididyme	3
Mésocôlon	1	Utérus	2
Foie	5	Ovaire et trompe	2
Rate	4	<i>Surrénale</i>	5
Pancréas	24	Polypose nasale	1
Situs inversus	1	Ganglions	2
Intestin	1		

De notre tableau, ressort un fait évident : dans la maladie de von Hippel-Lindau, hormis les déterminations oculaires et nerveuses, deux séries de lésions viscérales se rencontrent, primant toutes les autres :

- *celles des reins*, dont la fréquence relative atteint 34,8 % ;
- *celles du pancréas* (kystes et tumeurs), dont le taux, un peu moindre, est de 26,9 %.

A un rang très inférieur (5,6 %), on trouve ensemble les atteintes du foie et des glandes surrénales. Enfin diverses autres localisations se partagent les quelques cas restants, montrant ainsi dans cette maladie le même caractère fondamental propre aux phacomatoses, de dispersion des hétérotopies viscérales.

Personnellement, nous ne pouvons fournir — à propos de nos deux observations originales — que :

- d'une part, des arguments radiologiques en faveur d'un kyste isolé du rein dans le premier cas ;

- d'autre part, des arguments histologiques en faveur d'une tumeur rénale mixte hypernéphroïde et d'un adénome kystique du pancréas dans le second cas. Nous retrouvons cependant les données cliniques qui attribuent aux reins et au pancréas la plus grande part des lésions *splanchniques* au cours de l'angiomatose rétino-cérébelleuse.

2) ASPECT MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

A la coupe des organes, on peut reconnaître deux types d'altérations viscérales :

- d'une part, des kystes à contenu séreux, parfois hématique ;
- d'autre part, des tumeurs proprement dites dont la formule histologique, nous le verrons, est des plus variables.

Il n'existe aucune règle pour déterminer le nombre, la forme et le volume de ces malformations, en fonction de leur siège.

1) *Au niveau des reins*, on trouve le plus souvent des kystes renfermant un liquide clair. Dans les rares cas où ces kystes sont isolés ou peu nombreux, ils prennent un développement énorme, déforment le contour des reins et peuvent donner un contact lombaire ou une tuméfaction palpable par voie abdominale. Généralement, l'aspect réalisé est celui de la maladie polykystique. Les tumeurs sont cependant loin de constituer des exceptions : dans plus de la moitié des cas, voisinant avec des lésions kystiques, elles se présentent comme des masses blanchâtres ou jaunâtres, de la taille d'un petit pois, d'un haricot, d'une noix, d'un poing. Elles sont, soit superficielles, visibles sur l'organe intact, soit profondes, n'apparaissant qu'à la coupe.

2) *Au niveau du pancréas*, la lésion habituelle est de nature kystique : la glande est déformée, en totalité ou en partie, par une grappe de kystes de toutes dimensions, à paroi tantôt lisse, tantôt papillaire ; autour de ces formations, le tissu glandulaire reste normal. Le pancréas peut parfois augmenter considérablement de volume, et il prend à la coupe un aspect spongieux.

A côté de ces lésions kystiques, il existe toute une série de tumeurs d'allure bénigne, généralement de petites dimensions.

3) *Le foie* est également le siège de tumeurs ou de kystes ; un aspect classique est celui réalisé par le cavernome hépatique. Kufs en rapporte un exemple démonstratif : tumeur grosse comme deux poings, remplie de sang, située à la face postérieure du foie.

4) TONNING, WARREN et BARRIE citent une observation dont l'intérêt réside dans la découverte, *au niveau du poumon*, de lésions kystiques et angio-adénomateuses typiques.

5) *Testicule, épидidyme et ovaire* présentent quelquefois des lésions tumorales d'allure kystique.

6) *La rate* renferme assez souvent des modifications angioma-teuses.

7) *Au niveau de la vessie*, des altérations identiques peuvent être rencontrées.

8) *Pour les glandes surrénales*, mis à part le paragangliome de la médullaire, on rencontre surtout des tumeurs adénomateuses du cortex, de petit volume.

3) ASPECT MICROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

La gamme des lésions histologiques décelables au niveau des organes est très étendue ; il ne saurait être question ici d'examiner en détail chacune des multiples tumeurs individualisées jusqu'à ce jour.

Il faut cependant mentionner l'existence d'angiomes et de papillomes vésicaux, de cavernomes du foie, d'angio-épithéliomes du rein, d'hémangio-endothéliomes de structure caverneuse au niveau des ovaires, de lymphangio-endothéliome pancréatique, d'angio-réticulome rénal (CAHILL, MELICOW et GUERRY), de fibromyome utérin, d'adénome polypoïde de l'estomac (HARBITZ).

Récapitulation des différents types histologiques de lésions viscérales dans la maladie de von Hippel-Lindau

<i>Rein</i> Rein double Kyste Rein polykystique Hypernéphrome Tumeur mixte Angiome - Adénome Angio-épithéliome Angioréticulome Papillome Carcinome Hémangioblastome	<i>Pancréas</i> Kyste séro-hématique Kyste dysontogénétique Hypernéphrome Lymphangio-endothéliome Endothéliome Gliomatose	<i>Foie</i> Kyste Adénome Cavernome Nævus Carcinoïde
	<i>Surrénale</i> Kyste Adénome Phéochromocytome	<i>Rate</i> Kyste Angiome Hypernéphrome
	<i>Epididyme</i> Hypernéphrome Kyste	<i>Estomac</i> Adénome polypoïde Kyste
	<i>Intestin</i> Angiome	<i>Ovaire</i> Cystadénome Hémangio-endothéliome caverneux
<i>Poumon</i> Kyste Fibrome Adénome Métastases carcinomateuses	<i>Mésocôlon</i> Kyste	<i>Utérus</i> Fibromyome
<i>Cœur</i> Endocardite fibreuse	<i>Vessie</i> Papillome Angiome	<i>Trompe de Fallope</i> Kyste
<i>Ganglions</i> Hypernéphrome		

En fait, il est surtout intéressant d'étudier les lésions rénales et pancréatiques, parce qu'elles sont de loin les plus fréquentes.

a) Histologiquement, les *kystes pancréatiques* sont constitués d'une cavité limitée par un épithélium d'épaisseur variable, cylindrique, cubique ou aplati, comportant une, deux ou plusieurs assises de cellules. KERNOHAN signale avoir observé de tels kystes à des stades évolutifs différents, lui paraissant provenir de petits canalicules glandulaires. Mais la majorité des auteurs admettent qu'il est très difficile d'établir avec certitude l'origine de ces kystes, qu'ils considèrent comme des lésions dysembryoplasiques. A côté de ces kystes, les *tumeurs pancréatiques* rencontrées sont généralement interprétées comme des adénomes développés aux dépens des acini.

b) Les *tumeurs rénales* de beaucoup les plus fréquentes sont des tumeurs à cellules claires, polygonales, offrant de grandes ressemblances avec les hypernéphromes ou tumeurs de Grawitz, et présentant, suivant les cas, une évolution bénigne ou maligne. Nous avons déjà parlé de la polémique suscitée à propos de ce terme d'hypernéphrome, selon qu'il sert à désigner un épithélioma à cellules claires (tumeur de Grawitz proprement dite) ou un oncocytome (= « hypernéphrome vrai ») de signification totalement différente. KERNOHAN a rencontré chez un de ses malades des petits nodules ayant la structure d'hypernéphrome à l'intérieur des kystes rénaux, et il estime que les tumeurs rénales de la maladie de von Hippel-Lindau, à type d'adénomes ou d'hypernéphromes, ne représentent que deux stades différents d'une même lésion.

Evolution

Des deux phacomatoses angiomateuses, la maladie de von Hippel-Lindau est celle dont les lésions viscérales sont les plus graves. En effet, il n'est pas rare qu'elles donnent lieu à des manifestations cliniques, et ceci permettra de les déceler « in vivo ».

A priori, si l'on s'en réfère à l'analyse histologique des pièces opératoires ou nécropsiques, tout porte à penser que les tumeurs splanchniques sont de nature bénigne, en particulier en ce qui concerne les hypernéphromes des reins. Ceci serait d'ailleurs un argument de plus pour y voir une différence avec la tumeur de Grawitz. Remarquons cependant que les altérations rénales ne sont pas nécessairement toujours bénignes : KERNOHAN peut citer, à ce propos, une observation dans laquelle sont mis en évidence de multiples carcinomes rénaux avec métastases péritonéales.

À l'inverse, si la lésion est diagnostiquée « *in vivo* », une intervention chirurgicale peut être envisagée avec de sérieuses chances de succès. Il en existe peu d'exemples, mais GREENE et ROSENTHAL nous en fournissent une excellente démonstration :

Il s'agit d'une femme de 62 ans, atteinte d'angiomatose rétino-cérébelleuse ; une opération neuro-chirurgicale permet de débarrasser la malade d'un hémangio-endothéliome du cervelet.

Quelque temps après, la patiente est revue pour des douleurs abdominales : on décèle à droite une masse irrégulière. Par urographie intraveineuse et urétéro-pyélographie rétrograde, on objective un élargissement du pôle inférieur du rein droit, avec dilatation du bassinet et des calices. On pense à un hypernéphrome et on propose une nouvelle intervention acceptée par la patiente. Néphrectomie d'un rein droit pesant 290 g, renfermant une tumeur de $7,5 \times 8$ cm à son pôle inférieur, et une autre tumeur plus petite ($4 \times 4,5$ cm) au pôle supérieur. L'examen anatomo-pathologique confirme l'existence d'un hypernéphrome. Deux ans plus tard, la guérison se maintient.

En fait, dans la maladie de von Hippel-Lindau, si le pronostic vital est en jeu, c'est par suite des lésions neurologiques. Les lésions viscérales ne constituent guère que des curiosités, découvertes à l'occasion d'une intervention ou d'une autopsie ; elles sont sans portée pratique sur le plan évolutif général de l'affection.

Traitement

Comme nous venons de le voir, il est rare de pouvoir diagnostiquer chez un malade une localisation viscérale justiciable d'une intervention chirurgicale. Il est bien certain que la mise en évidence de lésions pancréatiques, hépatiques, pulmonaires, est en elle-même une contre-indication à l'acte opératoire. Par contre, on se trouve encouragé à pratiquer une néphrectomie, si les lésions rénales décelées sont strictement unilatérales, dans la crainte d'une possible dégénérescence carcinomateuse. De même la découverte d'un phéochromocytome (WOLF, GLUSHIEN) impose une surrénalectomie. Dans tous les autres cas, le traitement se borne à être celui des lésions neurologiques, lorsque cela est réalisable.

4) ANGIOMATOSE ENCÉPHALO-TRIGÉMINÉE DE STURGE-WEBER

Nous savons de cette maladie qu'elle est relativement fréquente, surtout dans ses formes incomplètes, pour lesquelles — de ce fait — l'incidence de l'atteinte splanchnique est moindre.

Au contraire, on a toutes chances de mettre en évidence des lésions viscérales dans les formes complètes de la phacomatose de Sturge-Weber-Krabbe. On s'étonne cependant du manque quasi-absolu de documents anatomiques ou histologiques pour ces cas, et il serait urgent de remédier à cette grave lacune. Nous ne trouvons guère que les très récentes études de WOHLWILL et YAKOVLEV sur l'histopathologie viscérale au cours de l'angiomatose encéphalo-trigémisée. Or, ces auteurs, étudiant finement les organes prélevés à l'autopsie de quatre patients dont les observations avaient été réunies antérieurement dans le travail de YAKOVLEV et GUTHRIE (1931), trouvent de multiples anomalies ou lésions. Nous-même, disposant d'un matériel mis aimablement à notre disposition par le Docteur VAN BOGAERT, nous mettons en évidence dans chacune de nos cinq observations, des lésions caractéristiques au niveau de différents viscères.

Ceci ne saurait être le fruit du hasard et nous pensons que les atteintes viscérales sont aussi fréquentes dans la maladie de Sturge-Weber que dans les autres phacomatoses.

Il nous semble voir une explication plausible dans ce désintéressement affiché à l'encontre d'une étude histopathologique systématique de l'angiomatose encéphalo-trigémisée :

— ou bien les patients — porteurs d'une tare incomplète — meurent de mort naturelle ou d'une affection intercurrente connue pour laquelle l'autopsie n'est pas pratiquée ;

— ou bien la tare est dominante, l'angiomatose est au complet, avec ses crises d'épilepsie, son oligophrénie, et les individus de cette catégorie finissent leurs jours dans un hôpital psychiatrique où l'examen des viscères n'est pas toujours effectué systématiquement post mortem.

Il est donc intéressant de tirer de nos quelques documents les grandes lignes directrices suivantes :

Clinique

Sans vouloir détailler outre mesure les signes cliniques viscéraux susceptibles de se révéler chez un porteur d'angiomatose encéphalo-trigémisée, il est bon de rappeler quelques manifestations rencontrées de façon prédominante :

a) SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :

Seuls sont mentionnés ici ceux qui traduisent une malformation cardiaque congénitale : défaut de cloisonnement, communication des

chambres, rétrécissements orificiels, défaut d'implantation des gros vaisseaux, etc... On connaît la valeur d'un souffle intense, d'un thrill, d'une cyanose à l'effort, d'une hypertrophie cardiaque ; il n'est pas besoin d'y insister.

b) SIGNES RESPIRATOIRES :

Ils ne paraissent en aucun cas pouvoir attirer l'attention du clinicien sur l'appareil pulmonaire, et la découverte d'une tumeur caverneuse intraparenchymateuse dépend surtout d'un examen radiologique systématique.

c) SIGNES DIGESTIFS ET ABDOMINAUX :

A l'inverse de ce qui se passe pour les autres phacomatoses, l'importance des lésions pancréatiques n'est pas telle qu'elle entraîne, régulièrement, des désordres biologiques (glycosurie) ou des douleurs abdominales ; d'autre part, une palpation même soignée du creux épigastrique n'aboutit presque jamais à y déceler une masse tumorale suspecte.

En fait, on pourra noter — comme dans les cas de BELTMANN, HARTMANN-HUDELO et KRAUSSE — des hématomèses ou des gastrorragies abondantes et récidivantes, du melæna également, évoquant par conséquent l'idée de tumeurs angiomateuses viscérales difficiles à prouver autrement que par des examens anatomo-pathologiques.

De même, c'est exceptionnellement que l'examen de l'hypocondre droit permettra de sentir sous le rebord costal une tumeur solidaire du foie, un angiome hépatique par exemple.

La localisation au niveau de la rate passe habituellement inaperçue sur le plan clinique, l'organe ne subissant pratiquement aucune hypertrophie.

d) SIGNES URINAIRES :

« L'albuminurie trouvée chez quelques malades n'a évidemment pas de valeur pathognomonique », souligne encore récemment MYLE. Cependant cette constatation suffit à imposer des explorations pyélographiques, qui n'ont guère jusqu'à présent tenté les chercheurs. Au demeurant, les lésions rénales sont souvent trop minimes pour se traduire par des signes radiologiques.

e) SIGNES GÉNITAUX :

Le sexe féminin en a l'apanage, avec des lésions utérines (fibromyomes) et ovariennes (kystes, tumeurs) ; la symptomatologie, faite de méno-métrorragies, est assez expressive pour entraîner un diagnostic facile.

f) SIGNES ENDOCRINIENS :

Si des atteintes glandulaires ont été signalées à diverses reprises au niveau des glandes surrénales, du corps thyroïde, de l'hypophyse même, c'est en l'absence de signes cliniques évocateurs, il faut le reconnaître. Leur découverte est le résultat d'une étude histologique systématique.

g) SIGNES OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUES :

On ne saurait passer sous silence la possibilité d'une extension aux muqueuses buccales ou nasales, à la luette, de l'angiome cutané ; il s'agit d'une localisation parfois gênante, pouvant se compliquer de petites hémorragies.

D'une manière générale, le diagnostic précis d'une lésion viscérale au cours de la maladie de Sturge-Weber est difficile par les seuls examens cliniques, biologiques ou radiologiques. Pour cette affection, beaucoup plus que pour les autres phacomatoses, c'est l'anatomie pathologique qui détient tout pouvoir de discrimination.

Anatomie pathologique

Comme nous l'avons vu, l'insuffisance flagrante d'études anatomo-pathologiques systématiques de la maladie de Sturge-Weber est seule responsable du manque de documentation sur l'incidence des lésions viscérales d'accompagnement. On ne saurait donc considérer les déductions suivantes avec trop de circonspection, car elles ne laisseront pas d'être modifiées à l'avenir lorsque nous pourrons disposer d'arguments histologiques plus étoffés.

1) SIÈGE ET POURCENTAGE DES DIFFÉRENTES TUMEURS

Néanmoins, nous arrivons à collectionner quelque 44 cas de lésions viscérales diverses dont l'existence est signalée au cours de l'angiomatose encéphalo-trigémينية. Leur répartition s'effectue ainsi :

<i>Cœur</i>	4	Utérus	1
<i>Foumon</i>	3	Ovaire	2
<i>Tube digestif</i> (estomac, intestin)	4	<i>Surrénale</i>	5
<i>Foie</i>	3	<i>Hypophyse</i>	4
<i>Pancréas</i>	3	<i>Thyroïde</i>	3
<i>Rate</i>	2	<i>Langue, luette, nez</i>	3
<i>Rein</i>	5	<i>Uretère</i>	2

Il est impossible de tirer aucune conclusion certaine de cet ensemble ; on croit simplement remarquer une légère prédominance de plusieurs localisations :

— d'abord *rénale et surrénale*, dont le pourcentage global est de 11,4 % ;

— puis *digestive, cardiaque et hypophysaire*.

Encore une fois, précisons qu'il ne s'agit là que d'une présomption qui demande à être contrôlée.

Si nous prenons l'ensemble des lésions que nous avons pu relever dans cinq observations personnelles rapportées plus haut, nous avons plutôt l'impression d'une diffusion systématique d'altérations d'ordre généralement microscopique, sans qu'il y ait prépondérance pour un organe ou pour un autre :

Rein : un angiome, un fibro-angiome, une tumeur mixte, un fibro-myome, une angiomatose.

Rate : deux angiomatoses.

Pancréas : une angiomatose, une dégénérescence.

Foie : une sclérose.

Cœur : un rhabdomyome.

Surrénale : un adénome, un angiome, un angio-adénome.

Poumon : une myomatose interstitielle.

Thyroïde : un angiome, un cystadénome.

2) ASPECT MACROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

Comme le fait très justement remarquer LARMANDE, on peut, dans une certaine mesure, opposer les atteintes splanchniques de l'angiomatose encéphalo-trigémisée à celles de l'angiomatose rétino-cérébelleuse : les premières sont plus près de la malformation que de la tumeur, tandis que les secondes ont une allure franchement tumorale.

Habituellement, il faut étudier soigneusement les organes si l'on veut découvrir une atteinte viscérale car, dans la majorité des cas, seule l'analyse histopathologique décèle des remaniements tissulaires.

Dans quelques observations exceptionnelles et privilégiées, l'examen nécropsique courant permet cependant de constater des anomalies manifestes : on cite toujours le cas rapporté par KRAUSE, où il existait un angiome du foie. De même, on rencontre des plaques angiomateuses soulevant les muqueuses nasales, buccales, digestives.

YAKOVLEV et GUTHRIE signalent chez un de leurs malades une tumeur pancréatique ; chez un autre, on découvre dans le poumon gauche deux nodules fermes, rouge sombre, d'environ 3 à 4 mm de diamètre. C'est une masse spongieuse plus volumineuse, d'environ 5 cm de diamètre, et localisée dans le lobe moyen du poumon droit qui caractérise leur observation n° 9 ; il existe aussi une striction

de l'angle colique gauche, une distension et une perforation gangréneuse de la paroi antérieure du côlon descendant. Cette perforation, survenue sur une zone profondément remaniée par un angiome localisé, est apparemment due à l'angiomatose de la paroi intestinale et, en second lieu, à la nécrose favorisée par l'insuffisance de la circulation de suppléance. Les mêmes auteurs découvrent à l'autopsie d'un autre malade (cas 14) un rétrécissement mitral léger, et des fibro-myomes utérins intramuraux et sous-séreux.

Mis à part ces observations, bien souvent on ne note aucune anomalie macroscopique au niveau des viscères, et pourtant l'expérience prouve qu'en réalité des lésions sont décelables à l'examen histo-pathologique. Celui-ci est donc indispensable, même si l'aspect général des organes examinés semble normal.

3) ASPECT MICROSCOPIQUE DES LÉSIONS VISCÉRALES

Dans la maladie de Sturge-Weber, la variété des atteintes splanchniques est peu étendue. Le travail fondamental de WOHLWILL et YAKOVLEV nous apporte la preuve que la lésion prédominante est un *hémangiome dysgénétique* développé aux dépens des capillaires ou des artérioles. Selon que le viscère intéressé présente macroscopiquement ou non une zone remaniée d'aspect tumoral, on parlera soit d'angiome localisé, soit d'angiomatose diffuse. Une telle malformation se rencontre fréquemment, nous l'avons vu, au niveau des reins, de la rate, des ovaires, de l'intestin, des surrénales, de la thyroïde, du foie, du pancréas, du poumon. Jamais il n'a été relevé de cas d'angiosarcome.

Les recherches histologiques permettent de considérer qu'à côté de cette malformation primaire, apparaissent dans les vaisseaux malformés et dans les tissus envahis par l'angiomatose, des modifications secondaires. Elles peuvent être de deux ordres :

— ou dues à la méiopragie des vaisseaux sanguins malformés, et elles se traduisent par des phénomènes de fibrose, de dégénérescence hyaline, de dilatation et de calcification des parois, allant parfois jusqu'à l'oblitération de la lumière et à la transformation des vaisseaux en une concrétion calcaire concentrique ;

— ou dues aux troubles circulatoires et métaboliques dans les tissus affectés par l'angiomatose, et elles aboutissent à des lésions dégénératives et scléreuses.

Cependant, grâce à l'apport d'observations plus récentes, il faut reconnaître que l'hémangiome n'est pas la lésion unique rencontrée au niveau des viscères.

L'adénome kystique de la thyroïde est connu, avec son aspect particulier de grosses vésicules remplies de substance colloïde et bordées par un épithélium aplati, endothéliforme.

Nous-même rapportons, dans une de nos observations, un cas très curieux de lésion cardiaque qui, par ses caractères histologiques, semble correspondre exactement au *rhabdomyome localisé*, dont la fréquence est grande dans la sclerose tubéreuse. Cette identité tumorale entre la maladie de Bourneville et l'angiomatose encéphalo-trigémisée est — soulignons-le en passant — un argument supplémentaire pour le rapprochement des phacomatoses et surtout pour la reconnaissance d'une même pathogénie. Nous aurons à revenir sur cette question.

Banale, évidemment, apparaît la constatation d'un *adénome de la cortico-surrénale* : la lésion, discernable seulement sur coupe histologique, reste toujours enclose dans la capsule fibreuse de la glande. Elle forme un nodule hyperplasique, siégeant habituellement dans la zone fasciculée ; il est facile de la reconnaître, d'une part à l'orientation désordonnée de ses cordons cellulaires, d'autre part à sa coloration infiniment plus pâle, elle-même conséquence d'une surcharge des cellules hyperplasiques en enclaves lipidiques (spongiocytes).

Enfin, nous relevons également un cas de *myomatose interstielle pulmonaire*, caractérisée par un développement anormalement marqué de discrets éléments musculaires lisses en certains points dans l'épaisseur des cloisons interalvéolaires. Il ne s'agit cependant pas d'une image histologique superposable exactement à celle que les auteurs scandinaves ont décrite à propos des lésions pulmonaires de la sclérose tubéreuse de Bourneville. En effet, dans cette maladie, il existe non seulement une telle myomatose, mais aussi une dilatation des groupes alvéolaires aboutissant à la formation de microkystes, l'ensemble conférant à une coupe anatomique du poumon l'aspect dit « en gâteau de miel », « en nid d'abeille ». Il n'est pas impossible cependant que l'image histologique relevée dans notre cas corresponde à un stade de début de cette forme viscérale si particulière.

En tout cas, nous devons retenir de cette brève récapitulation des types histologiques de lésions splanchniques relevées dans l'angiomatose encéphalo-trigémisée, que la lésion majeure, présente dans 100 % des cas, est une angiomatose, en général diffuse, touchant de

nombreux organes, décelable microscopiquement, sinon macroscopiquement. Accessoirement, quelques rares autres types lésionnels peuvent se rencontrer, dont la fréquence est encore mal connue, parce qu'insuffisamment étudiée.

*Ensemble récapitulatif des différentes lésions splanchniques,
vues sous l'angle histologique,
au cours de la maladie de Sturge-Weber*

<i>Surrénale</i> Angiome Adénome	<i>Rein (+ Urètre)</i> Agénésie Angiome Tumeur mixte : angiofibrome fibromyome	<i>Cœur</i> Communication interventriculaire Rétrécissement mitral Rhabdomyome
<i>Tube digestif</i> (estomac, intestin) Angiome Occlusion sur angiome	<i>Hypophyse</i> Angiome	<i>Poumon</i> Angiome caverneux Myomatose interstitielle
<i>Pancréas</i> Angiome Tumeur (non précisée)	<i>Thyroïde</i> Goître adénomateux Cystadénome Angiome	<i>Muqueuses</i> (linguale, buccale, nasale, luette) Angiome
<i>Foie</i> Angiome	<i>Ovaire</i> Angiome	<i>Utérus</i> Fibromyome
<i>Rate</i> Angiome		

Evolution

L'évolution des lésions viscérales est totalement imprévisible. La plupart d'entre elles ne donnent lieu à aucune symptomatologie clinique et ne sont que des découvertes d'autopsie.

On imagine cependant que, par suite du développement de la fibrose réactionnelle et de l'hyalinose dégénérative, des déficits circulatoires puissent se produire dans certains territoires viscéraux et entraîner des désordres métaboliques ou biologiques : insuffisance hépatique ou pancréatique, en particulier.

On connaît mieux certaines complications graves, pouvant mettre les jours des malades en danger.

1) HUDELO rapporte ainsi l'observation d'un patient de 20 ans

ayant présenté un an plus tôt deux gastrorragies abondantes ; la mort fait son œuvre à la suite d'une nouvelle et violente hématomèse.

2) Dans le cas 9 de YAKOVLEV et GUTHRIE, l'issue fatale du malade est causée par une péritonite aiguë ; le côlon descendant s'est gangréné dans une zone mal vascularisée, qui était le siège d'une angiomatose.

Il est également remarquable de constater qu'aucune lésion viscérale ne subit, au cours de son évolution, de transformation néoplasique.

Traitement

Il n'en existe aucun, pour cette simple raison que le diagnostic des atteintes viscérales de la maladie de Sturge-Weber n'a jamais été établi « in vivo ». Il ne pourrait d'ailleurs être que purement symptomatique.

B - REALITE DES PHACOMATOSES VISCERALES

On sait que pour les quatre grandes neuro-ectodermoses, une même tumeur est susceptible de se voir au niveau du fond d'œil : le phacome, et c'est par extension à partir de ce nom que les quatre maladies (neurofibromatose, sclérose tubéreuse et les deux angio-matoses) sont fréquemment désignées sous le terme de « phacomatoses ».

Or, la vérité oblige à reconnaître que la découverte de ce phacome est rare, et elle n'est nullement indispensable pour le diagnostic.

En pratique, et malgré son importance spéculative, le phacome rétinien de VAN DER HOEVE ne représente pas un facteur d'unité bien solide entre les différentes phacomatoses. CRITCHLEY et EARL (1932) ne le rencontrent qu'une fois sur 29 cas de sclérose tubéreuse ; CARON, dans sa thèse, relève 36 cas de phacomes publiés en 1939. Plusieurs autres observations ont été rapportées depuis : VAAS (1940) le note dans 8,5 % des cas de sclérose tubéreuse de Bourneville, et BORBERG (1951) dans 13,5 % des cas. Au cours de la neurofibromatose, la fréquence du phacome est encore plus faible : BORBERG ne le constate qu'une seule fois sur 85 observations, et les cas publiés ne dépassent certainement pas quelques dizaines. HARTEMANN, DUREUX et MARTIN trouvent un seul cas de phacome rétinien sur 7 observations de sclérose tubéreuse ; par contre, sur 24 cas de neurofibromatose, aucun ne s'accompagne de phacome. Il ne faut donc pas trop compter sur l'examen ophtalmologique pour dépister les formes frustes de dysplasies neuro-ectodermiques chez des sujets génétiquement suspects.

Comme cela se produit souvent, la dénomination de facilité l'emporte sur la dénomination de véracité : par extension, à partir du mot « *phacome* », définissant un signe rétinien d'une extrême rareté, on a créé et adopté avec grand succès le mot « *phacomatose* » par lequel on désigne ces maladies dysplasiques neuro-ectodermiques qui peuvent *accessoirement* comporter un phacome rétinien. De la même façon, le mot « *cirrhose* » a perdu sa signification étymologique : parce que le foie, dans la maladie de Laënnec, était roussâtre (du grec « *kirrhos* »), on a forgé de terme de

« cirrhose » qui s'applique désormais à toute sclérose hépatique, et *uniquement hépatique*, sans préjuger pour autant de la taille ni de la coloration du viscère intéressé.

En fait, on peut se demander pourquoi, jusqu'à présent, on n'a pas donné aux lésions viscérales des phacomatoses la place légitime qui leur est due dans le tableau clinique général de ces maladies, aux côtés des signes considérés comme spécifiques : les signes cutanés et les signes neurologiques.

Nous n'avons pas cessé, depuis le début de notre travail, de présenter de multiples preuves de l'existence des formes splanchniques des neuro-ectodermoses classiques. Au reste, personne n'en conteste l'existence, mais on n'apporte probablement pas assez de soin pour les mettre en évidence et se convaincre ainsi de leur fréquence.

Si aucun travail d'ensemble sur les phacomatoses n'a posé en termes précis le problème de la place des lésions viscérales par rapport aux autres manifestations, il faut reconnaître que nombre d'auteurs ont — à propos de chacune des quatre maladies considérées individuellement — pris position et insisté sur la valeur de certains signes cliniques, sur l'aspect radiologique ou anatomopathologique de certaines malformations ou tumeurs viscérales.

Pour en prendre quelques exemples, nous pouvons faire état d'un certain nombre d'articles.

1) NEUROFIBROMATOSE DE RECKLINGHAUSEN

La thèse de JULLIEN (1910) a le grand mérite, après de multiples publications éparses sur les sièges inusités et extraneuro-cutanés de tumeurs neurofibromateuses, d'attirer l'attention du monde médical sur un certain nombre de formes viscérales de la neurofibromatose généralisée. L'auteur distingue ainsi :

— *des troubles digestifs* (lenteurs de la digestion, crampes post-prandiales, vomissements, atonie gastro-intestinale, parfois intolérance gastrique absolue ; troubles hépatiques, urobilinurie, ictère grave, lithiase) ;

— *des troubles pulmonaires et cardiaques* (emphysème pulmonaire, asthme, angine de poitrine, palpitations nocturnes) ;

— *des troubles d'insuffisance surrénale* (mélánodermie, pigmentation des muqueuses) ;

— *des troubles urinaires* (phosphaturie, urobilinurie).

Beaucoup plus tard, en 1933, VAN DER HOEVE, établissant un parallèle entre la maladie de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la maladie de von Hippel-Lindau, dégage un des premiers l'idée directrice maîtresse qu'il faut toujours suivre dans l'étude des phacomatoses :

« Indépendamment des lésions cutanées superficielles facilement décelables, il faut toujours rechercher, dans l'ordre, les lésions du système nerveux, de l'appareil oculaire, des viscères, et terminer en notant les malformations congénitales souvent associées. »

Nous aurons d'ailleurs une autre preuve de l'importance des formes viscérales de la maladie cutanée de Recklinghausen en prenant les données du problème à l'opposé : selon HOLLENHORST et GLUSHIEN, environ 5 à 10 % des patients atteints de phéochromocytome sont porteurs de manifestations de neurofibromatose ; lorsqu'on a affaire à une forme complète de cette dernière (PARKES WEBER), la proportion est probablement plus élevée. De même, JARNIOU, DIEUDONNÉ, MOREAU et TARDIEU signalent que 1/6 des cas de neurofibromes intra-pulmonaires s'intègrent dans le cadre de la maladie de Recklinghausen.

2) SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

D'une façon identique, on peut dire ici qu'il n'est guère un cas de cette maladie qui ne soit accompagné d'une lésion viscérale. Il y a peu de temps, WECHSLER signalait qu'à l'autopsie on découvre une tumeur, rénale, cardiaque ou autre, dans un nombre de cas pouvant atteindre 80 %.

Par leur importance, leur symptomatologie, leur structure, parfois très particulière, les atteintes splanchniques au cours de la maladie de Bourneville ont toujours passionné les auteurs. BABONNEIX y consacrait un précieux article en 1939 ; étudiant les lésions autres que cérébrales, il en distinguait trois types :

— les unes sont de simples anomalies congénitales (telles les malformations cardiaques),

— d'autres sont des tumeurs, dont les plus importantes occupent le cœur, le rein et la peau,

— les dernières tiennent le milieu entre le vice de développement et la tumeur. »

VOGT, auparavant, avait déjà pris position : « Pour poser le diag-

nostic de sclérose tubéreuse, déclarait-il, il faut autre chose que l'idiotie et l'épilepsie ; il faut, en particulier, des formations tumorales au niveau de la peau, des reins et du myocarde. »

Il est impossible de se faire une idée exacte de la fréquence avec laquelle se rencontrent les diverses localisations viscérales au cours de la maladie de Bourneville, les auteurs ne disposant pas de séries homogènes comparables.

Pour WECHSLER, BERNSTEIN et PITEGOFF, pour HYMAN, il est établi qu'on trouve dans environ 80 % des cas de sclérose tubéreuse des tumeurs et des kystes rénaux ; VOGT s'en tient au chiffre de 30 % ; FISCHER parle de 60 %.

En ce qui concerne le rhabdomyome cardiaque, il est beaucoup plus fréquent chez le nourrisson (BUNDSCHUH : 50 % ; RAMADE : 58 %) que chez l'adulte (STEINBISS : 33 % ; VAAS : 10 %). Mais l'incidence réelle est difficile à chiffrer, car les tumeurs cardiaques peuvent être cause de mort in utero ou rapidement après la naissance. En effet BATCHELOR et MAUN précisent que sur 63 patients présentant un rhabdomyome, 33 meurent avant 1 an, dont 15 nouveau-nés. La cause de la mort n'est pas la lésion nerveuse de la sclérose tubéreuse, mais l'atteinte cardiaque.

3) ANGIOMATOSES CUTANÉO-CÉRÉBRALES

Nous ne nous attarderons pas à des considérations qui seraient trop imprécises concernant l'angiomatose encéphalo-trigémينية, dont on commence seulement l'étude histologique viscérale systématique.

Par contre, pour la maladie de von Hippel-Lindau, il est admis depuis longtemps que -- après les modifications de la rétine, signe constant dans cette affection -- un des signes les plus communs est la transformation kystique du pancréas. Contrairement à l'opinion courante, il semble bien que l'hypernéphrome vrai du rein soit plus fréquent que le cystadénome du pancréas. LINDAU est le premier à avoir reconnu cette forme particulière d'hémangioblastome associant des tumeurs de la rétine à des kystes viscéraux variés ; pour l'auteur, l'hypernéphrome existerait dans 40 % des cas d'angiomatose rétino-cérébelleuse. WOLF et WILENS, entre autres, obtiennent le chiffre encore plus élevé de 50 %.

En juxtaposant toutes les données relatives aux tumeurs viscérales accompagnant les quatre grandes phacomatoses, en tenant compte du fait qu'il existe certainement des lésions histologiques microscopiques là où l'examen anatomique ne décèle rien, on tire

cette conclusion que les atteintes splanchniques ne sont plus simple curiosité, mais prennent rang de signe fondamental au même titre que les lésions cutanées ou les lésions nerveuses. Il est donc nécessaire, dès maintenant, de reconnaître leur vraie place aux formes viscérales des neuro-ectodermoses.

En s'appuyant d'ailleurs sur les constatations précédentes, plusieurs auteurs ont déjà fait dans le passé des tentatives pour donner aux phacomatoses une désignation anatomique plus précise que celle enfermée dans le terme trop restrictif de « neuro-ectodermose ». Il est prouvé, en effet, que chacune des quatre maladies envisagées ici a pour origine un trouble du développement portant, non seulement sur l'encéphale et les nerfs périphériques, mais aussi sur les dérivés des trois feuilletts fondamentaux, puisque leurs lésions intéressent :

- la peau et le système nerveux (dérivés ectodermiques),
- le cœur et le rein (dérivés du mésoderme et du mésenchyme),
- accessoirement l'intestin, le foie (dérivés endodermiques).

La plasticité dans le siège et dans le type des lésions générales au cours des phacomatoses devait aboutir au terme universellement adopté de « dysplasie » ou « dysembryoplasie ». D'ailleurs, CORNIL et KISSEL, en 1933, proposaient déjà le nom élargi de *neuro-mésodermoses* pour définir plus exactement les phacomatoses, de façon à tenir compte explicitement des altérations viscérales des organes dérivés du mésoderme et du mésenchyme. Ce n'était pas aller assez loin, puisque plus tard on a voulu désigner ces affections sous le nom de « *neuro-ecto-mésodermoses* », ce qui ouvre la voie à la découverte de lésions généralisées, touchant les organes ou appareils issus de tous les feuilletts primordiaux de l'organisme embryonnaire. RASO, quant à lui, préfère un terme plus simple, mais d'une portée identique : celui de « neuroblastodermoses », où se trouve le mot blastème, qui sert à désigner le tissu embryonnaire indifférencié qui — sous l'action de certains inducteurs — aboutira à la formation des tissus principaux à potentialité spécialisée.

C'est là, à notre avis, le véritable sens dans lequel doit se poursuivre le débat : les altérations viscérales faisant partie intégrante du tableau anatomo-clinique des phacomatoses ou neuroblastodermoses, il importera de s'en souvenir à propos de chaque cas pour en rechercher systématiquement les symptômes cliniques, les signes biologiques, électriques, radiologiques, par tous les moyens d'investigation dont dispose le clinicien, car leur mise en évidence pourra se montrer d'un utile appoint dans le diagnostic, ou pourra comporter un pronostic particulier, ou enfin pourra permettre d'utiliser une thérapeutique précise.

C - LA PLACE DES FORMES VISCERALES DES PHACOMATOSES EN CLINIQUE

En définitive, s'il est admis de faire figurer les atteintes viscérales au rang qu'elles méritent comme signe habituel des phacomatoses, il n'en reste pas moins vrai que leur expression clinique n'obéit à aucune règle précise. De très nombreux facteurs peuvent intervenir pour expliquer l'importance ou l'insignifiance de la symptomatologie :

— *Certains âges* se montrent plus propices au développement des tumeurs splanchniques et acquièrent par là une incidence particulière sur le pronostic. Pour n'en citer qu'un exemple, on sait que les rhabdomyomes cardiaques sont d'apparition précoce ; ils existent déjà pendant la vie intra-utérine et on a pu, dans quelques cas rares, les incriminer comme facteur responsable de mort fœtale. De toute façon, leur potentiel évolutif est considérable et très rapidement après la naissance ils entraînent des signes d'atteinte cardiaque : troubles du rythme tout d'abord, insuffisance cardiaque rapide ensuite. Ces tumeurs atteignent une grande fréquence au cours de la sclérose tubéreuse du nourrisson : 58 % des cas. Il est certain, dans tous ces cas, que la cause de la mort n'est pas la maladie nerveuse de Bourneville, mais la détermination cardiaque.

— *Le sexe* exerce aussi une influence prépondérante dans certaines circonstances. De ce point de vue, on peut rappeler que la myomatose interstitielle diffuse avec dilatation kystique broncho-alvéolaire des poumons est une lésion presque spécifiquement féminine qui n'apparaît, de surcroît, qu'à partir de l'âge adulte, car sa maturité semble longue à se produire et la maladie reste très longtemps asymptomatique.

— De même, *certaines formes cliniques* sont étroitement liées à une lésion viscérale caractérisant spécialement une des quatre phacomatoses. L'existence d'une dysurie, d'une albuminurie, d'une hématurie, engage à rechercher plus précisément des stigmates cutanés de neurofibromatose si les investigations vésicales endoscopiques conduisent à la découverte d'une infiltration ou d'un nodule neurinomateux. Le rhabdomyome cardiaque ne se rencontre pratiquement qu'au cours de la sclérose tubéreuse. Une image pulmonaire, en nid

d'abeille ou en gâteau de miel, avec un tableau clinique de dyspnée progressive, de toux, d'hémoptysie, de pneumothorax spontané récidivant chez une femme impose pour ainsi dire le diagnostic de sclérose tubéreuse ; on en retrouvera les lésions cutanées chez la malade même ou chez ses ascendants, collatéraux ou descendants. On ne compte plus ces multiples observations de patients opérés pour des troubles du transit gastrique ou intestinal, pour une tumeur abdominale palpable, chez lesquels le chirurgien découvre une ou plusieurs masses neurofibromateuses ; c'est alors a posteriori que le diagnostic de neurofibromatose généralisée est établi, parce que ces malades sont porteurs en même temps de molluscum pendulum, de taches café au lait, qui n'avaient pas spécialement attiré l'attention. Il est désormais classique, en faisant l'étude étiologique des phéochromocytomes, de soulever l'hypothèse d'un paragangliome symptomatique d'une neuro-ectodermose : neurofibromatose de Recklinghausen le plus souvent, mais aussi sclérose tubéreuse de Bourneville ou angiomatose rétino-cérébelleuse. Enfin, pour clore cette liste d'exemples que nous pourrions étendre à l'infini, on saura que devant un syndrome de compression médiastinale, devant une acromégalie, la constatation chez le patient lui-même ou dans sa famille de lésions cutanées, parfois discrètes, évoquant la neurofibromatose est d'un appoint précieux pour reconnaître derrière tous ces tableaux la marque de la maladie de Recklinghausen.

— Si les signes cliniques évocateurs d'une *forme viscérale* de neuro-ectodermose sont souvent minimes, ou complètement inapparents, il faut bien savoir que brusquement ils sont susceptibles d'apparaître, puis de progresser en flambée irrésistible. A ce propos, on connaît le rôle néfaste de certains actes chirurgicaux d'apparence tellement bénigne à l'origine que le médecin le premier n'en soupçonne pas l'importance. Cette tendance est particulièrement nette pour la neurofibromatose : la dégénérescence maligne des lésions neurofibromateuses serait plus fréquente dans le sexe masculin (1,6 contre 1 pour la femme). Pour MONOD, PAILLAS, PESLE et LABÈGUERIE, toute intervention chirurgicale, même réduite à une simple biopsie, est un facteur possible de dégénérescence maligne (transformation sarcomateuse). STEWART et COPELAND fournissent une précision supplémentaire : selon ces auteurs, il existe deux sommets dans la courbe de fréquence de transformation maligne, suivant l'âge ; le premier se situe entre 1 et 10 ans, le second entre 30 et 50 ans.

En tenant compte de toutes ces données qui modifient de façon

importante la symptomatologie clinique classique des quatre grandes phacomatoses, il devient possible d'individualiser, au sein des formes viscérales, trois degrés différents selon l'aspect réalisé :

1) FORMES VISCÉRALES, PRÉDOMINANTES OU NON, A EXPRESSION NEURO-ECTODERMIQUE ÉVIDENTE

Nous faisons entrer dans ce groupe toutes les neuro-ectodermoses dont la symptomatologie est complète ; par conséquent, il est facile au clinicien à la fois de reconnaître la phacomatose à ses lésions cutanées et oculaires, à ses signes neurologiques, et aussi de soupçonner cliniquement, puis de prouver par radiographie, investigations endoscopiques, biopsie, laparotomie, l'existence d'une ou plusieurs localisations viscérales. C'est évidemment là un cas fréquent dont nous nous bornerons à présenter quelques exemples en illustration :

LOURIA, LEDERER et HERZ examinent une jeune femme de 29 ans qui consulte pour des troubles respiratoires. L'image thoracique est assez saisissante : elle révèle une opacité arrondie dans la partie supérieure du champ pulmonaire droit, et une silhouette cardiaque complètement fondue dans une ombre homogène à contours arrondis masquant les deux bases et évoquant un épanchement pleural bilatéral, plus abondant à gauche. La constatation d'une neurofibromatose cutanée (taches café au lait, molluscum pendulum) est un argument de poids pour les auteurs qui envisagent d'expliquer l'atteinte pulmonaire par des lésions neurofibromateuses de siège viscéral. Raison leur est donnée lors d'une thoracotomie exploratrice : pleurésie bilatérale à liquide séro-hématique, et tumeur sarcomateuse sphérique, de 10 cm de diamètre, dans le parenchyme pulmonaire droit. A l'autopsie, quelque temps après, on découvre en outre d'autres manifestations viscérales, totalement passées inaperçues : adénome du foie, kystes du rein gauche, léiomyome de l'utérus et du ligament large.

Il arrive que les tumeurs splanchniques offrent une traduction clinique majeure, exposant même à des complications nécessitant le recours à la chirurgie. Tel est le cas de la neurofibromatose gastrique. Dans un article fondamental consacré aux aspects chirurgicaux de la maladie de Recklinghausen, MONDOR et LÉGER citent LERICHE qui :

intervient pour des accidents de sténose pylorique datant de six mois et d'allure progressive, chez un homme de 45 ans atteint de neurofibromatose cutanée. En attirant la première anse grêle nécessaire à l'achèvement de sa gastrectomie, l'opérateur trouve accolée à sa paroi, à 25 cm de l'angle duodéno-jéjunal, une tumeur pédiculée du volume

d'une cerise qu'il résèque. Le pylore était infiltré, dur, un peu épaissi, la séreuse recouverte de nodules blanchâtres pseudo-ganglionnaires.

Histologiquement, les deux tumeurs pylorique et intestinale se révèlent des fibromes en voie de dégénérescence sarcomateuse. LERICHE en conclut que l'apparition d'une symptomatologie gastrique ou intestinale chez un malade atteint de neurofibromatose doit faire songer à une localisation viscérale.

C'est en effet la conclusion qui s'impose : le schwannome de l'estomac, dont l'identification radiologique est à l'heure actuelle possible, peut constituer la localisation viscérale d'une neurofibromatose et l'on conçoit dès lors l'importance diagnostique de la recherche et de la découverte de petits signes cutanés, même frustes, de neurofibromatose, en présence d'une tumeur de l'estomac que l'on peut estimer bénigne.

Dans le domaine de la sclérose tubéreuse, le problème se présente de la même façon. VAN DER HOEVE livre à notre méditation l'observation suivante :

Une jeune femme est hospitalisée pour douleurs dans le flanc gauche, causées par une masse tumorale d'origine rénale. Les urines sont normales.

Examen général sans particularité, fond d'œil normal.

Intervention : néphrectomie, exérèse d'un rein renfermant plusieurs tumeurs mixtes, des fibroliposarcomes. Malheureusement, la patiente décède en anurie ; elle n'avait qu'un seul rein ! A l'autopsie, on découvre des altérations cérébrales typiques d'une sclérose tubéreuse de Bourneville ; il existe également des tumeurs rétinienues phacomateuses passées inaperçues lors de l'examen oculaire in vivo ; enfin, le cœur, l'intestin, l'utérus, sont le siège de petites tumeurs symptomatiques.

Le diagnostic de phacomatose mixte intermédiaire entre la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse, avec lésions viscérales, rénales et pulmonaires, ne soulève aucune difficulté dans le cas rapporté par SILVERSTEIN et MITCHELL :

Il s'agit d'une femme noire de 25 ans, aux antécédents illustrés par des crises convulsives ; elle est porteuse de quelques neurofibromes cutanés et d'autres lésions dont une biopsie révèle la parenté avec celles rencontrées au cours de la maladie de Bourneville. Le fond d'œil montre un phacome rétinien.

La patiente est d'abord hystérectomisée pour hyperménorrhée : léiomyome utérin + polype de l'endomètre ; puis elle subit une urographie intraveineuse au cours d'un épisode d'infection urinaire, ce qui entraîne la découverte de gros reins avec des aspects de tumeurs au pôle supérieur de chacun d'entre eux. Il s'installe ensuite une dyspnée et des douleurs thoraciques : la radiographie pulmonaire montre

une miliaire très importante, bilatérale, prédominant aux bases. A trois mois d'intervalle surviennent spontanément un pneumothorax droit et un pneumothorax gauche.

La malade meurt peu après, mais il n'y a pas de contrôle anatomique.

Frappés par les multiples variations dans l'expression clinique de la maladie de Bourneville, des auteurs tels que KREYENBERG, DELBANCO et HAACK proposent de distinguer quatre formes de sclérose tubéreuse :

a) *Forme complète*, associant des nodules cérébraux, des crises épileptiques, de l'idiotie et des tumeurs viscérales (rein, cœur, organes sexuels) ;

b) *Forme labile*, sans signes neurologiques nets, mais conservant des manifestations tumorales au niveau de la peau et des viscères (rein, cœur) ;

c) *Forme cérébrale isolée*, pure ;

d) *Forme abortive*.

Seules les deux premières formes sont susceptibles d'entrer dans le cadre que nous venons de définir pour les formes viscérales, prédominantes ou non, à expression neuro-ectodermique évident. Il nous faut maintenant envisager le second aspect de ces formes splanchniques.

2) FORMES VISCÉRALES CLINIQUEMENT LATENTES

Il s'agit de phacomatoses dont les seuls éléments cliniques décelables se rapportent aux lésions cutanées ou nerveuses. Or, ces maladies sont — comme nous l'avons vu — des blastomatoses généralisées et elles comportent également des lésions ou des tumeurs viscérales. Mais ces dernières sont totalement muettes et leur découverte est purement fortuite, à l'occasion d'une intervention chirurgicale ou au cours d'une autopsie. Ce groupe est fortement étoffé si l'on en croit les données de la littérature. En voici quelques exemples évocateurs :

— KAWASHIMA, en 1911, nous conte l'histoire d'une jeune femme de 33 ans, atteinte d'une maladie cutanée de Recklinghausen, qui meurt des suites d'une fièvre puerpérale. L'autopsie révèle l'existence d'une tumeur surrénale gauche, grosse comme un abricot, et du type chromaffine. Cette tumeur ne s'était accompagnée d'aucun signe clinique ; en particulier, la malade n'avait pas présenté d'hypertension artérielle.

— Dans des circonstances semblables, SAALMANN signale la découverte d'un nodule hépatique asymptomatique, histologiquement un hypernéphrome, chez une malade portant les stigmates cutanés d'une neurofibromatose.

— Pour BRENNER, KONZETT et NAGL, la surprise est grande de trouver un phéochromocytome surrénal droit énorme, chez leur patiente, atteinte de maladie de Recklinghausen et mourant dans un tableau abdominal aigu (péritonite sur volvulus intestinal). En effet, rien ne permettait de soupçonner l'existence d'une telle tumeur.

— Cette même latence clinique se retrouve dans une très ancienne observation de SAILER : cet auteur suivait un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez un jeune garçon de 15 ans ; il en existait à la fois les signes cutanés et les manifestations neurologiques (idiotie, crises épileptiques) ; mais aucune symptomatologie viscérale n'attirait l'attention. Or, à l'autopsie, SAILER devait faire de multiples constatations :

La surface du duodénum apparaît recouverte de nombreux petits nodules de taille variable, plutôt de consistance ferme. Les deux glandes surrénales paraissent parvenues à un degré avancé de dégénérescence graisseuse (pour la portion corticale). Le rein droit renferme une grosse masse tumorale de 7 cm de diamètre, en partie enchâssée dans le parenchyme, et de nombreux petits nodules. La surface de la tumeur est lisse et blanche, elle n'a laissé exsuder aucune sérosité, elle est parfaitement circonscrite. La capsule rénale est adhérente ; le cortex est pâle, granuleux et contient à la coupe de nombreux kystes. Le rein gauche contient de petits nodules en tous points semblables à ceux du rein droit, et la substance rénale a subi les mêmes modifications.

— HYMAN reprend la conclusion qui se dégage des faits :

« C'est souvent seulement à l'autopsie qu'on découvre chez un patient atteint de sclérose tubéreuse une ou plusieurs tumeurs des reins. Jusqu'en 1910, 60 cas ont été rapportés, sans que dans la majeure partie le diagnostic d'atteinte rénale ait pu être établi cliniquement. »

— L'observation de BÖHM est particulièrement riche en localisations viscérales, toutes muettes. Elle concerne une femme de 33 ans, atteinte d'une authentique sclérose tubéreuse, décédée au cours d'une éclampsie. Lors du contrôle anatomique, on découvre : une tumeur lipomateuse du cœur, des léiomyomes et myolipomes rénaux, un angiome caverneux du foie, des broncheectasies, un fibromyome utérin, de nombreux polypes accrochés à la paroi du tractus intestinal, un adénome thyroïdien.

Pour la maladie de von Hippel-Lindau, le problème se trouve

posé dans les mêmes termes : il existe aussi des formes viscérales sans traduction clinique. Une femme de 23 ans, atteinte d'angiomatose rétino-cérébelleuse, meurt d'une broncho-pneumonie. HAMMER, qui en réalise l'autopsie, découvre :

— au niveau du pancréas, des kystes du type lymphangio-endothéliome ;

— au niveau des reins, des tumeurs angio-épithéliomateuses ;

— au niveau des ovaires, un hémangio-endothéliome de structure caverno-kystique.

Comme on peut en juger par ces quelques exemples, choisis parmi beaucoup d'autres, le groupe des atteintes neuroblastomateuses splanchniques, cliniquement latentes, est important. Il ne l'est peut-être pas plus qu'un troisième groupe dont nous allons envisager maintenant l'existence.

3) FORMES VISCÉRALES PURES, ISOLÉES, SANS SIGNES CUTANÉS OU NERVEUX DE PHACOMATOSE

Dès 1896, Pierre MARIE et BRANCA se demandent si, dans quelques cas, « il n'existe pas de neurofibromatose exclusivement viscérale, de même qu'il existe des neurofibromatoses exclusivement cutanées ».

Comme pour répondre à cette interrogation, DEVIC et BUSSY publient quelques années plus tard une observation évoquant, par certains aspects, une phacomatose incomplète, mais surtout riche en altérations viscérales :

Chez une femme de 36 ans, sans taches pigmentaires cutanées, on décèle de nombreux kystes sébacés du cuir chevelu ; apparaissent en outre dans le dos et sur la face antérieure de la jambe droite plusieurs petits lipomes ; le plus volumineux, qui atteint la grosseur d'une noix, se trouve à la nuque. Il n'existe aucun signe neurologique. A l'autopsie, on découvre un adénome de la capsule surrénale droite et une polypose adénomateuse étendue à tout le tractus intestinal, prédominant sur la première partie du jéjunum et exclusivement limitée à l'intestin, avec une seule ulcération du rectum. Les auteurs concluent à une phacomatose à forme viscérale.

Assez voisin paraît le cas rapporté par RAVICH : un Italien de 50 ans se plaint d'une douleur dans la région iliaque gauche ; on constate une albuminurie qui engage à proposer des investigations urinaires. Par cathétérisme de l'uretère gauche, la sonde bute à

24 cm de la vessie. On pratique une urétéro-pyélographie rétrograde : rein gauche dilaté avec image correspondant à une masse tumorale située au pôle inférieur. Intervention : obstacle massif et tumoral à l'origine de l'uretère, et hydronéphrose sus-jacente ; histologiquement, il s'agit d'un neurofibrome isolé de l'uretère. L'auteur ne mentionne aucune manifestation périphérique de maladie de Recklinghausen.

En 1926, à propos des localisations gastro-intestinales de la neurofibromatose, BANERJEE et CHRISTELLER tentent d'individualiser une forme digestive isolée de la maladie de Recklinghausen. Ils proposent en effet, se basant sur leur propre expérience et sur tous les cas publiés, une classification en quatre groupes anatomiques :

a) *Les tumeurs gastro-intestinales qui font partie d'un tableau général de neurofibromatose cutanée classique*, mais ne s'accompagnent bien souvent d'aucune manifestation clinique ; c'est la majorité des cas, leur découverte étant purement fortuite ou le fruit d'une autopsie systématique.

b) *La neurofibromatose gastro-intestinale isolée sans tumeurs cutanées* ; il s'agirait d'une localisation unique de la maladie.

c) *La neurofibromatose gastro-intestinale du type (a) ou (b) à signes cliniques majeurs*, comportant une ou plusieurs tumeurs digestives et une transformation sarcomateuse, dont le diagnostic peut être établi in vivo par biopsie ou extirpation chirurgicale.

d) *La neurofibromatose intestinale isolée avec tumeur géante localisée ou blastomateuse régionale*.

Pour MOUCHET et SAMAIN, « si l'on se limite aux neurinomes rencontrés sur le tube digestif, trois éventualités sont possibles :

« — ou bien il s'agit d'une localisation digestive au cours d'une neurofibromatose généralisée (maladie de Recklinghausen), dont tous les éléments sont des neurinomes plus ou moins modifiés par la prolifération fibreuse associée (neurofibromes) ;

« — ou bien les tumeurs sont multiples, mais il n'en existe nulle part ailleurs que sur le tractus gastro-intestinal ; on parle alors de « neurofibromatose digestive » ;

« — ou bien, enfin, la tumeur est isolée, unique : c'est le neurinome solitaire ».

L'un après l'autre, WEYENETH, puis CHALKLEY et BRUCE signalent des cas de tumeurs nerveuses isolées du côlon, du grêle ou du mésentère, sans signes tégumentaires de neurofibromatose.

LEBRUN transpose le même problème en fonction des tumeurs nerveuses primitives intrathoraciques : étant donné l'extrême rareté

de ces tumeurs et leur rapport possible avec la neurofibromatose de Recklinghausen, comme le soulignait déjà BUCAILLE en 1945, on a « le devoir, devant chaque cas de neurinome intrapulmonaire, de se demander s'il ne s'agit pas d'une forme fruste monosymptomatique d'une neurofibromatose débutante. Il faut essayer d'étayer ce diagnostic en recherchant, d'une part les antécédents familiaux évocateurs dont on sait l'immense valeur diagnostique, d'autre part le moindre signe cutané, fût-il réduit à une maculo-papule. Seule parfois l'évolution longtemps suivie permettra, grâce à l'apparition de signes cutanés, d'arriver au diagnostic. Dans tous les autres cas, le problème reste posé d'une maladie de Recklinghausen monosymptomatique. Certains auteurs, à la suite de VAN BOGAERT, pensent même que le domaine de la neurofibromatose peut être considérablement élargi, et que les signes cutanés ne sont nullement indispensables. »



Il est également vraisemblable que des formes viscérales pures de la sclérose tubéreuse puissent exister en dehors des stigmates cutanés et nerveux qui accompagnent classiquement cette maladie.

KAWAMURA rapporte un compte rendu anatomique suggestif concernant un enfant de 4 ans : présence d'un diverticule œsophagien, d'un rhabdomyome cardiaque, d'une polypose rectale, de nodules tumoraux dans les reins, d'une tumeur pancréatique microscopique ; on ne relève, par ailleurs, aucun signe évoquant la phacomatose de Bourneville ; malheureusement le cerveau n'a pas été vérifié anatomiquement.

Très typique est le témoignage de BERG concernant une sclérose tubéreuse avec lésions cutanées et cérébrales, chez un enfant de 8 ans dont l'autopsie révèle aussi l'existence d'une tumeur rénale. Or, on relève chez les ascendants directs de ce garçon une hérédité malformative viscérale sans signes de sclérose tubéreuse : le grand-père avait été opéré d'une tumeur énorme du rein gauche, mais était normal du point de vue mental et mourait à 60 ans.

Etudiant le poumon microkystique compliqué de pneumothorax récidivant, BERG et ZACHRISSON présentent plusieurs observations intéressantes : les deux premières concernent deux individus d'une même fratrie dans laquelle on sait qu'un frère présente une sclérose tubéreuse certaine avec adénomes sébacés et fibromes sous-unguéaux. Une sœur (cas 1) fait une insuffisance respiratoire et un pneumothorax spontané, puis meurt : à l'autopsie, il existe un pneumothorax

bilatéral, des poumons d'aspect spongieux envahis par des dilata-tions kystiques multiples et boursoufflés de petites bulles sous-pleu-rales (de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une noix), enfin des tumeurs mixtes rénales identiques à celles qui caractérisent la mala-die de Bourneville. Une autre sœur (cas 2) est examinée : on lui découvre un phacome rétinien, un myome utérin, une atrophie des ovaires, un aspect réticulaire des champs pulmonaires. Mais ces deux sœurs n'offrent, ni l'une, ni l'autre, de stigmates cutanés ou de signes nerveux de sclérose tubéreuse. La troisième observation des auteurs scandinaves concerne un homme de 30 ans, absolument dépourvu des manifestations habituelles de la phacomatose de Bour-neville ; ce patient développe aussi le syndrome respiratoire qui marque de son cachet si spécial la localisation pulmonaire de la sclérose tubéreuse : pneumothorax gauche, puis droit ; aspect radio-logique pulmonaire d'une miliaire avec quelques formations kys-tiques.

Un tableau anatomo-clinique absolument comparable : kystes pulmonaires de type emphysémateux ou ectasies broncho-alvéolaires, évolution progressive vers la mort, angiomatose pulmonaire diffuse à l'autopsie, est rapporté par VAN STOESSEL (2 cas), KERLEY, SHORE et YOUNG, NOLTE, ROSENDAL et DE FINE LICHT. Il n'existe pourtant clini-quement ou anatomiquement, aucun autre stigmate de la maladie de Bourneville.

PALIARD, PLAUCHU et GALY s'interrogent à ce sujet : « S'agit-il d'une forme pulmonaire diffuse avec transformation des alvéoles et des bronchioles en petits kystes comme une réaction du tissu pul-monaire sans spécificité ? Il est difficile de trancher le problème ». Dans sa thèse, LYONNET reprend les termes de ce débat, mais n'ap-porte pas, non plus, de solution nettement tranchée.

En fait, bien avant ces publications, il est possible de trouver des textes dans lesquels position est prise en faveur des formes viscé-rales pures de la sclérose tubéreuse. Par exemple, CRITCHLEY et EARL, traitant des formes latentes de la maladie de Bourneville, distin-guent quatre catégories :

- a) adénome sébacé seul ;
- b) adénome sébacé + épilepsie, sans signes mentaux ;
- c) adénome sébacé avec début de signes de néoplasme intra-cranien ;
- d) *tumeur viscérale seule*, avec histoire familiale de sclérose tubéreuse.

En 1951, DICKERSON cite la classification proposée par BUTTERWORTH et WILSON sur les formes frustes de la phacomatose tubéreuse :

- 1) adénome sébacé seul,
- 2) épilepsie seule,
- 3) déficience mentale seule,
- 4) adénome sébacé + déficience mentale,
- 5) adénome sébacé + épilepsie,
- 6) épilepsie + déficience mentale,
- 7) adénome sébacé + signes de tumeur cérébrale,
- 8) *tumeur viscérale seule* (y compris tumeur de la rétine).

✱✱

En ce qui concerne l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau, les données du problème ne changent pas. On n'ignore pas que cette maladie peut être amputée de ses signes neurologiques, soit que l'atteinte cérébelleuse existe mais reste asymptomatique, soit qu'elle manque complètement ; de plus, la constatation des altérations oculaires est parfois difficile, en raison de la discrétion des lésions ou de leur situation par trop périphérique. Il sera donc essentiel de faire un examen systématique, complet et minutieux, du fond d'œil, devant toute découverte de kystes viscéraux, afin de mettre en évidence une angiomatose rétinienne éventuelle.

Toutefois, la discussion devient plus délicate, lorsqu'il s'agit de décider quelle valeur attribuer aux formations tumorales et kystiques viscérales qui font partie du tableau habituel de la maladie. Isolés, angiomes, hypernéphromes ou kystes du rein, angiomes ou kystes du foie, de la rate, de l'intestin, du pancréas, kystes ou tumeurs surrénales peuvent-ils représenter des formes monosymptomatiques de la maladie de von Hippel-Lindau ? Les auteurs classiques, à l'exception de quelques-uns, concluent négativement. Et pourtant, la réponse devrait sans aucun doute être affirmative, puisque nous savons maintenant qu'il faut placer les altérations viscérales sur le même plan que l'angiome rétinien ou cérébelleux.

Ce difficile débat a déjà été ouvert par D. LOUIS-BAR en 1946, et par Ludo VAN BOGAERT en 1950. En fait, l'authentification des formes viscérales pures de la maladie de von Hippel-Lindau ne devrait souffrir aucune discussion, si elle ne côtoyait un double écueil : le premier, signalé par LINDAU lui-même, consiste à diagnostiquer trop facilement la maladie et à méconnaître l'existence, en dehors du

cadre de l'angiomatose, de kystes autonomes du rein, ainsi que celle d'une maladie kystique du foie et des reins, entité morbide autonome, hérédo-familiale, décrite par PARKES-WEBER (1930). Le deuxième écueil consiste à intégrer ces observations d'altérations viscérales dans une vaste synthèse : une dysplasie mésodermique généralisée, l'angiomatose universelle d'ULLMANN, dans laquelle se dissout alors l'entité même de la maladie de von Hippel-Lindau.



Il nous paraît, dans ces conditions, qu'un certain nombre de critères doivent obligatoirement être réunis pour étayer la thèse défendant l'individualisation des formes viscérales pures des phacomatoses. Trois ont une valeur suffisante pour que leur recherche s'impose dans les cas litigieux : les signes cutanés frustes, les cas familiaux, les perturbations électro-encéphalographiques.

a) SIGNES CUTANÉS FRUSTES .

Les stigmates ectodermiques ne sont pas toujours tels que ceux décrits dans les formes complètes des phacomatoses ; dans certains cas, même, ils manquent totalement. Fréquemment, un examen somatique soigneux, attentif, permettra de découvrir de petits indices qui guideront utilement le clinicien. Pour la maladie de Recklinghausen, par exemple, SIEMENS (1926) estime que les cas comportant des taches café au lait de différentes tailles représentent la forme mineure la plus commune. Il est nécessaire de faire remarquer, comme y insiste VAN BOGAERT, que ces formes cutanées frustes représentent souvent des cas en puissance de développement : réexaminées quelques années plus tard, ces « microformes » sont devenues complètes.

b) CAS FAMILIAUX :

L'omission d'une enquête familiale approfondie est une grave erreur, dont les conséquences peuvent affecter directement le patient en instance de diagnostic. En effet, devant toute tumeur, ou tout kyste reconnu isolé chez un patient, il faut interroger les ascendants, les collatéraux, les descendants ; la découverte dans la même lignée d'un ou souvent de plusieurs cas de phacomatose laisse entrevoir le problème sous un jour entièrement nouveau. Bien entendu, il ne faut pas s'attendre à déceler toujours des manifestations complètes ou typiques de neuro-ectodermoses, ces maladies étant au plus haut

point protéiformes. Il est prouvé, par des études génétiques poussées, que les formes incomplètes des géno-neurodermatoses (formes dissociées, cutanées, nerveuses ou oculaires, pures, au moins en apparence), de même que les formes mineures (microformes de VAN BOGAERT) sont, au même titre que les formes manifestes et complètes, susceptibles de transmettre la tare.

c) PERTURBATIONS ÉLECTRO-ENCEPHALOGRAPHIQUES :

L'électro-encéphalographie est utilisée systématiquement par KISSEL et collaborateurs pour dépister, chez des sujets atteints de géno-neuro-dermatoses, des localisations nerveuses centrales cliniquement muettes. Ne doivent être retenus comme positifs et intéressants, donc valables, que les tracés révélant des altérations majeures du rythme cérébral : pointes-ondes, pointes-ondes dégradées, ondes lentes delta permanentes de 0,5 à 3 cycles/seconde, pointes lentes, ondes thêta et delta irrégulières peu amples, ondes trapézoïdes, ondes lentes hypersynchrones, obtenues sans activation par simple hyperpnée, diffuses ou localisées. Ces recherches électro-encéphalographiques, particulièrement fructueuses, sont à appliquer, non seulement au malade étudié, mais, si nécessaire, aussi à sa famille, ce qui permet de dresser des arbres généalogiques caractéristiques prouvant la transmission d'une tare nerveuse.

La recherche systématique de ces différents critères doit aider à délimiter très exactement le cadre des formes viscérales pures des phacomatoses.

D - FORMES VOISINES APPARENTÉES

AUX QUATRE CHEFS DE FILE DES PHACOMATOSES

ET LÉSIONS VISCÉRALES

Sans vouloir élargir inconsidérément le débat au risque de le noyer dans un luxe de détails pourtant troublants à propos de multiples autres observations cliniques, il est intéressant — avant d'ouvrir le grand chapitre pathogénique des formes viscérales des phacomatoses — de s'arrêter quelques instants pour reconnaître l'existence de lésions splanchniques assez semblables à celles des neuro-ectodermoses dans des maladies voisines, qui semblent également correspondre à des dysplasies à tendance blastomateuse.

En effet, à côté des quatre phacomatoses classiques de VAN DER HOEVE, qui ne représentent à tout prendre que quatre chefs de file, il y a place pour un nombre considérable de syndromes avoisinants, dont les caractères cliniques, anatomiques et même pathogéniques, sont tels qu'ils correspondent pratiquement à ceux des dysplasies neuro-ectodermiques congénitales définies par VAN BOGAERT.

Pour être précis, on distinguera, selon la prédominance des signes, trois types différents :

- des malformations,
- des dysplasies,
- des affections dysmétaboliques.

En réalité, de nombreuses formes de passage viennent bouleverser cet ordre, et la distinction des diverses catégories reste illusoire. De ce vaste groupe, nous retiendrons les noms les plus fréquemment désignés : mélanose néoplasique cérébro-cutanée de VAN BOGAERT, mélanose neuro-cutanée de TOURAINE, angiomatose cirsoïde méningo-rétino-faciale de BONNET, idiotie amaurotique de TAY-SACHS, syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, arachnodactylie de MARFAN, cranio-dysostoses, angiomatose héréditaire-télangiectasique de RENDU-OSLER.

En reprenant les protocoles d'autopsie dont on peut disposer à propos de ces maladies, on est frappé par la fréquence des altérations viscérales décelées.

C'est ainsi que KUFERS (1928) découvre, dans un cas de maladie de Rendu-Osler, une surrénale gauche insérée en position anormale

sur une moitié du bord externe du rein ; le foie montre de nombreux petits angiomes caverneux, dont une tumeur plus volumineuse ayant l'aspect d'un cavernome. L'observation d'angiomatose télangiectasique publiée en 1935 par VAN BOGAERT et SCHERER signale des dilata-tions veineuses énormes dans le muscle cardiaque, la rate et les reins. Le travail de D. LOUIS-BAR, en 1946, est consacré en partie à faire le point des manifestations d'atteinte viscérale au cours de l'angioma-tose caverneuse et télangiectasique de Rendu-Osler, et il précise l'existence :

- de kystes des reins et des surrénales (D. RUSSELL) ;
- d'un cavernome des reins (FEDOROFF et BOGORAD) ;
- d'un cavernome du foie, d'une dégénérescence polykystique des reins avec hypernéphrome (SCHLEY) ;
- d'une malformation du rein et des uretères (VAN BOGAERT, 1939) ;
- d'un angiome caverneux du foie et de deux angiomes caverneux classiques de la rate (observation IV de D. LOUIS-BAR) ;
- d'une angiomatose de l'intestin et du rein (VAN BOGAERT, 1950, observation IX) ;
- d'un gros adénome de la corticale surrénale et de deux fibromes pédiculés sur l'utérus (sœur cadette décédée de maladie poly-kystique des reins), dans l'observation X de VAN BOGAERT (1950).

Devant cette accumulation de faits précis, VAN BOGAERT en arrive à conclure : « Sans doute, sommes-nous loin, ici, du cortège viscéral si riche qui accompagne habituellement les formes familiales de l'angiomatose rétino-cérébelleuse, mais toute une série de cas évoqués dans l'exposé ci-dessus montrent que *ce problème viscéral n'est pas sans signification dans les autres angiomatoses où il n'a pas retenu l'attention.* »

On peut continuer à fournir d'autres exemples, observés dans le vaste cadre de *l'angiomatose systématisée ou universelle* d'ULLMANN (1931) :

- hamartome vasculaire du foie, de l'intestin et de la peau avec des localisations du même ordre dans l'encéphale (BINI, 1945) ;
- hamartome vasculaire de l'intestin, du rein et de la peau avec un angiome du cervelet (LO BIANCO, 1949) ;
- hamartome vasculaire atteignant la peau, le foie et la rate (VON FALKOWSKI, 1914) ; la peau, le foie et les poumons (ORZECZOWSKI, 1928 ; TAYLOR et MOORE, 1933) ; la peau, la glande thyroïde, les poumons, l'intestin (JAFFE, 1929) ; la peau, l'estomac, l'intestin, les reins, la médullo-surrénale (MERCHANT, 1939).

Dans deux cas d'angioréticulose ulcéreuse mortelle de la peau et des muqueuses chez des nouveau-nés, FAVRE signale des lésions viscérales d'ordre histologique intéressant le foie, la rate et les poumons.

Aux confins de la neurofibromatose, il existe une maladie caractérisée par une pigmentation particulière de la peau et des muqueuses : constamment, elle s'accompagne d'une polypose adénomateuse gastro-intestinale bénigne (PEUTZ), exceptionnellement cancéreuse. Touchant également les deux sexes, l'affection est héréditaire, se transmettant suivant un mode dominant.

En poussant les choses plus loin, il devient possible d'évoquer quelque relation ou parenté entre, d'une part les angiomes et les angiomes, d'autre part la dysencéphalie splanchno-kystique de Grüber, maladie qui se définit comme une combinaison de malformations cérébrales (encéphalocèles, arhinencéphalie), oculaires (microphtalmie, kystes palpébraux, etc...) et viscérales (kystes des reins, du foie, du pancréas).

Les anomalies vasculaires autres que les angiomes sont susceptibles de s'associer à différents troubles du développement portant sur les viscères. BERGOUIGNAN et ARNE y consacrent une étude récapitulative qui donne les résultats suivants : coarctation de l'aorte, reins polykystiques, kystes hépatiques et pancréatiques, broncheectasies et kystes pulmonaires, sont susceptibles d'accompagner les anévrysmes cérébraux. Pour illustrer leur travail, les auteurs rapportent deux observations personnelles :

a) Le cas d'un jeune homme, comitial, porteur de malformations vasculaires cérébrales, d'ectasies broncho-alvéolaires et probablement de kystes rénaux.

b) Le cas d'une femme de 60 ans, présentant un anévrysme cérébral en même temps qu'une neurofibromatose de Recklinghausen.

On peut d'ailleurs reprendre la discussion en partant de données inverses : en effet, les malades porteurs de reins polykystiques présentent des accidents neurologiques par hémorragie intra-cérébrale avec une fréquence qui dépasse le simple fait du hasard.

Plusieurs hypothèses explicatives ont été proposées :

1) Il est possible dans quelques cas de déceler une hypertension artérielle d'origine rénale (mécanisme de l'hypertensinogène), et l'hémorragie apparaît alors comme un banal accident vasculaire cérébral chez un hypertendu.

2) En second lieu, et plus fréquemment, on découvre un ané-

vrysme rompu et l'on peut penser que la formation et la rupture d'un tel anévrysme sont attribuables, en partie du moins, à l'hypertension.

Mais l'explication la plus plausible est celle qui interprète l'anévrysme comme une malformation vasculaire (anévrysme vestigial) contemporaine de la malformation polykystique viscérale. BRIHAYE et TOPPET rapportent trois observations d'une telle association, dans lesquelles une hémorragie méningée vient révéler l'existence d'un anévrysme cérébral chez des sujets porteurs de reins, et parfois aussi de foie, polykystiques. Les auteurs ne manquent pas de souligner le rapprochement qui peut s'établir entre ce syndrome « polykystose viscérale - hémorragie cérébrale » et le groupe des phacomatoses, malformations coordonnées où le facteur splanchnokystique est souvent présent.



Pour nous résumer, nous dirons que le problème des lésions viscérales dans les quatre phacomatoses principales semble devoir s'étendre à un domaine infiniment plus vaste. Avec des exemples à l'appui, nous pouvons affirmer que l'atteinte splanchnique, quasi-constante à des degrés divers dans la neurofibromatose de Recklinghausen, la sclérose tubéreuse de Bourneville, l'angiomatose encéphalo-trigémينية et l'angiomatose rétinocérébelleuse de von Hippel-Lindau, se rencontre également dans des syndromes voisins comportant des altérations tégumentaires, vasculaires et nerveuses.

Il nous faut maintenant trouver le lien unissant ces diverses entités morbides qui ressortissent, les unes à des dysplasies méso-dermiques, les autres à des dysplasies neuro-ectodermiques. Cette unité existe, et pour la mettre en évidence, nous allons envisager les différentes théories pathogéniques proposées : cette étude aboutira à nous faire admettre l'existence d'un même mécanisme dysonogénique à l'origine de toutes ces anomalies.

TROISIÈME PARTIE

PATHOGÉNIE
DES
FORMES VISCÉRALES
DES
PHACOMATOSES

Depuis qu'elles sont connues, les géno-neuro-dermatoses n'ont cessé d'intéresser les médecins par leurs aspects cliniques et anatomiques si variés. Quant à leur pathogénie, c'est plus qu'un intérêt, c'est souvent une véritable passion qu'elle a soulevée. Selon les époques, des théories différentes ont vu le jour pour disparaître peu après par manque de preuves, ou pour faire place à d'autres théories plus solides.

Il n'est pas inutile de revoir de plus près ce problème si controversé à la lumière des documents les plus récents, et en utilisant précisément au maximum la notion d'une atteinte viscérale, quasi-constante, dans le tableau anatomo-clinique de ces maladies.

A - NOTIONS PRELIMINAIRES

A UNE ETUDE PATHOGENIQUE

On ne peut nier le fait qu'une telle étude, par bien des côtés théorique, ne soit difficile, étant donné l'ampleur du problème à résoudre. Il est bon, par conséquent, de savoir d'emblée que des erreurs peuvent être commises, par excès et par défaut, et il faut se garder d'une trop grande part d'interprétation personnelle. La raison commande d'adopter, dans le débat, l'attitude la plus critique possible.

Au cours des phacomatoses — le chapitre d'anatomie pathologique est là pour le prouver —, le nombre des lésions, qu'elles soient cutanées, nerveuses, osseuses, viscérales, artérielles, etc... est d'une infinie complexité. Il est logique d'y voir le résultat d'une perturbation profonde et unique de l'embryogénèse, susceptible d'entraîner des lésions secondaires en chaîne.

Mais, avant d'aborder les faits eux-mêmes, il est préférable de rappeler un certain nombre d'impératifs que M^{me} D. LOUIS-BAR place en exergue dans son étude des « Rapports entre les angiomatoses et les autres dysplasies » : « Il faut, dit-elle, regarder les résultats tels que nous les présente la nature. Noter soigneusement les coexistences de signes appartenant à des cadres différents, de préférence dans les cas complets (ou graves) de chaque maladie ; progressivement décanter dans chacun de cadres déjà définis ce qui est primitif et ce qui ne paraît que secondaire. Et, en toute modestie, admettre que l'observation vaut mieux que l'hypothèse, si ingénieuse soit-elle. »

Grâce aux progrès de l'Embryologie normale et pathologique, de l'Embryologie expérimentale, nous disposons de sources nouvelles pour l'interprétation des premiers stades embryonnaires des malformations constatées dans nombre de maladies. De même, le domaine de la Génétique s'est enrichi de connaissances précises dont l'importance mérite d'être soulignée ici. Nous aurons à nous servir de données puisées à ces deux sources, dont la thèse de DUREUX — consacrée au problème des malformations associées — se fait un large écho. Nous nous y référerons plus d'une fois.

B - PROBLEMES PATHOGENIQUES PARTICULIERS

AUX DIFFERENTS TYPES DE LESIONS VISCERALES

I) GÉNÉRALITÉS

Si l'on considère globalement les types anatomo-pathologiques des tumeurs viscérales observées dans les quatre phacomatoses, on peut schématiquement les répartir en deux groupes :

Le premier groupe comporte les lésions dites « spécifiques », c'est-à-dire celles qui portent la marque dominante de la maladie considérée dans son expression majeure neuro-ectodermique. Un exemple : dans la neurofibromatose de Recklinghausen, la lésion spécifique est le neurinome ou le neurofibrome, qui procède d'une prolifération du syncytium schwannien issu d'un nerf quelconque de l'économie. Il n'y a rien d'étonnant, par conséquent, dans le fait de trouver des tumeurs neurofibromateuses au niveau des viscères, organes richement innervés. De même, dans les angiomatoses de von Hippel-Lindau et de Sturge-Weber-Krabbe, la lésion spécifique est une malformation vasculaire : elle siège avec prédilection au niveau de certains territoires circonscrits de la face, de la rétine et du système nerveux central ; mais on ne doit pas se montrer surpris de découvrir que les viscères aussi puissent être le siège d'une angiomatose en tous points identique.

Le deuxième groupe se compose de toutes les autres lésions « non spécifiques », susceptibles d'être individualisée et dont les rapports directs avec la maladie causale paraissent difficiles à saisir. Histologiquement, ces malformations sont des dysgénèses. Leur siège, leur nombre, leur développement, sont de la plus extrême variabilité. Exceptionnellement, elles acquièrent une importance telle qu'elles changent l'individu en un monstre : la plupart du temps, par leurs petites dimensions, elles ne modifient que discrètement et partiellement le plan normal de son organisation.

Il existe deux sortes de malformations :

a) *Les malformations en moins, par défaut :*

Elles sont représentées par les atrésies, les aplasies, agénésies d'organes, par les défauts de position et d'orientation, de développement ou de division. Les tissus en sont, ou normaux, ou restés à un stade primitif d'organisation.

b) *Les malformations en plus, par addition :*

Ce sont des « *hétérotopies* », c'est-à-dire des anomalies caractérisées par l'existence d'un tissu ou de systèmes tissulaires superflus et qui, de ce fait, occupent une place à laquelle ils n'ont pas droit. Ces hétérotopies sont dites dysgénétiques, contrairement aux hétérotopies vestigiales, car elles sont dues, non à la persistance passive et anormale d'organes transitoires, mais à un trouble apparu au cours du développement embryonnaire ou organogénétique. Selon la simplicité ou la complexité de leur structure, ces tumeurs dysgénétiques sont unitissulaires (un adénome, un lipome, un lymphangiome) ou pluritissulaires (tumeurs mixtes, fibro-myo-lipomes rénaux). Une tumeur dysgénétique plus complexe encore est exceptionnellement réalisée lorsqu'elle comporte un mélange plus ou moins chaotique de tissus et d'ébauches organiques, répondant à tout ou partie de ceux qui, correctement distribués, collaborent à la construction d'un organisme normal : il s'agit alors d'un tératome.

Depuis ALBRECHT, on substitue volontiers au terme d'hétérotopie dysgénétique celui d'hamartome qui inclut dans sa définition le fait que les tissus de cette tumeur appartiennent bien à la région où on les rencontre (il n'y a ni déplacement de tissu, ni métaplasie), mais ont échappé à l'organisation de cette région et s'y trouvent en surplus.

Munis de ces précisions, essayons de voir plus en détail les problèmes pathogéniques particuliers posés par les tumeurs viscérales au cours des phacomatoses.

II) TUMEURS DU PREMIER GROUPE

Tumeurs « spécifiques »

Il n'existe aucune difficulté d'ordre pathogénique dans ce cas, puisque les tumeurs viscérales procèdent de la même cause qui détermine la géno-neurodermatose considérée dans l'ensemble de ses atteintes périphériques et centrales. Les exemples en abondent pour les différentes phacomatoses.

a) En ce qui concerne la *neurofibromatose de Recklinghausen*, les études histo-pathologiques se passent de tout commentaire. D'une importante revue consacrée à ce problème par LESTOCQUOY en 1925, nous extrayons la conclusion suivante :

Les localisations viscérales de la maladie de Recklinghausen sont histologiquement de même type que les tumeurs cutanées et que les

tumeurs des nerfs périphériques et des racines rachidiennes. Il n'y a donc ici qu'une seule et même néoplasie dont les aspects ne diffèrent que légèrement et dans les détails d'ordination seulement. Il ne s'agit pas dans la maladie de Recklinghausen de tumeurs conjonctives d'origine mésodermique. Les tumeurs sont toutes du type névroglie, ce sont des gliomes développés aux dépens de la gaine de Schwann, donc d'origine ectodermique.

Tout récemment encore, à propos des tumeurs nerveuses primitives du poumon, parfois intégrées dans le cadre plus vaste d'une neurofibromatose généralisée, JARNIOU, DIEUDONNÉ, MOREAU et TARDIEU expliquent que c'est à partir des rameaux nerveux appartenant à un pédicule pulmonaire que ces tumeurs neurogènes intrapulmonaires sont susceptibles de se développer.

b) Dans le domaine des *angiomatoses* également, la constatation de malformations vasculaires sous forme d'angiomes localisés ou d'angiomatose diffuse dans certains viscères ne saurait surprendre. L'hypothèse pathogénique retenue par la majorité des auteurs est une extension aux organes splanchniques de l'anomalie constatée principalement au niveau des dérivés neuro-ectodermiques. Cependant, KAUTZKY avance une autre hypothèse, à la fois plausible et intéressante : il existerait un défaut congénital dans le domaine d'innervation du système parasympathique, plutôt que dans le domaine d'innervation orthosympathique, et ceci constituerait le facteur primordial de la dilatation et de l'hyperplasie des vaisseaux, dans la maladie de Sturge-Weber en particulier. On sait, en effet, que les fibres préganglionnaires parasympathiques des nerfs oculo-moteurs, du nerf facial et du nerf glosso-pharyngien, sont distribuées aux vaisseaux sanguins de la face et des méninges par la voie des branches sensorielles des nerfs craniens, entre autres par le nerf trijumeau. On conçoit ainsi le rôle hautement significatif du défaut congénital invoqué au niveau de l'appareil vaso-moteur des vaisseaux malformés, dans la pathogénie de l'angiomatose encéphalo-trigémينية. D'ailleurs, WOHLWILL et YAKOVLEV pensent que cet argument de KAUTZKY peut s'appliquer aussi aux angiomes d'autres localisations : poumons, intestins, ovaires, lobe antérieur de l'hypophyse. Allant plus loin, ces deux auteurs font une remarque pertinente : tandis que l'angiomatose de Sturge-Weber peut être occasionnellement très étendue, envahissant le corps en entier, ou une moitié du corps seulement, le tronc aussi bien que la face et les extrémités, il est significatif néanmoins de constater que c'est finalement la région céphalique et la région lombo-sacrée, à l'exclusion du tronc et des extrémités, qui sont habituellement et le plus souvent touchées. Ce

point particulier peut être retenu comme preuve supplémentaire en faveur de l'hypothèse de KAUTZKY. Il serait tout spécialement intéressant de faire une étude approfondie des ganglions rachidiens cérébro-spinaux et sympathiques dans les autopsies de malades atteints d'angiomatose encéphalo-trigéminee.

Il est clair, malgré tout, que dans le cadre des faits exposés ci-dessus, le défaut congénital de l'innervation vaso-motrice ne peut être considéré comme la condition de la malformation des vaisseaux sanguins ; il représente seulement une composante des malformations coordonnées des différents dérivés du blastème, dérivés ectodermiques et mésodermiques. Il est un facteur très important des modifications secondaires, non seulement dans les malformations vasculaires, mais aussi dans l'entière complexité des tissus affectés par l'angiomatose.

III) TUMEURS DU DEUXIÈME GROUPE

Tumeurs « non spécifiques »

Sans rapports structuraux évidents avec les lésions principales non viscérales des phacomatoses, ces tumeurs n'appartiennent à aucun type histologique particulier, car la gamme de leurs variétés est très étendue. L'existence de la plupart d'entre elles ne se conçoit que dans le cadre d'une interprétation pathogénique générale des phacomatoses. Cependant, quelques-unes sont intéressantes à étudier en détail à cause des problèmes qu'elles soulèvent.

a) Ainsi, l'association d'un *phéochromocytome surrénal* avec la *neurofibromatose* est trop courante pour être purement fortuite. Il est possible d'ailleurs que cette association soit plus fréquente qu'elle ne semble (5 à 10 % des cas de maladie de Recklinghausen s'accompagneraient d'un paragangliome surrénal), car de petites tumeurs surrénales peuvent échapper à l'autopsie ; à l'inverse, on peut ne pas déceler dans tous les cas des lésions neurofibromateuses profondes ou viscérales, susceptibles d'échapper à une investigation trop hâtive, à l'autopsie de sujets atteints de paragangliome.

En fait, cette tumeur n'est pas tellement inattendue : en effet, les éléments constituant un paragangliome sont des cellules chromaffines issues de phéochromoblastes, eux-mêmes dérivés de sympathogonies dont l'origine est dans la crête neurale. Donc, le phéochromocytome est, au premier chef, un dérivé neuro-ectodermique. De plus, la présence de cellules et de fibres nerveuses dans les tumeurs chromaffines a été observée par plusieurs auteurs, dont SUZUKI ; et

il ne faut pas non plus oublier que le tissu médullaire surrénal normal contient des cellules ganglionnaires et un riche plexus de fibres nerveuses ; tous ces éléments peuvent évidemment participer au développement d'une tumeur chromaffine.

b) Selon MASSON, l'*hypernéphrome* tire son origine d'une tumeur mixte dont la découverte dans les reins est fréquente au cours des phacomatoses : c'est le fibro-myo-lipome. Ce dernier correspondrait lui-même à un reliquat du blastème rénal, un germe mésenchymateux pluripotent formé par un mélange de tissus embryonnaires tels que portions inemployées du blastème néphrogène, du mésenchyme commun et du blastème myogène, répondant toutes à la région lombaire. Ce territoire mésenchymateux, exclu de l'induction néphrogène (influence organisatrice des bourgons urétéraux) daterait donc de l'ébauche primitive du métanéphros ; il serait capable de se différencier en un nombre varié de tissus conformes au potentiel du mésenchyme général. Minuscule au début, il subirait un lent accroissement, ce qui explique le fait qu'on n'observe ces malformations qu'à partir de 14 ans, et que leur fréquence augmente avec l'âge.

L'hypothèse de DE MUYLDER au sujet de l'hypernéphrome est beaucoup plus audacieuse : ce dernier correspondrait à un métanéphrome différencié neurogène dont certains adénosarcomes seraient la forme embryonnaire ; dans ce cas, l'hypernéphrome serait la tumeur du constituant nerveux du mésenchyme lombaire latéral, au niveau de la cortico-surrénale, du rein, des testicules et de l'ovaire, et dans tous les points intermédiaires.

c) On sait que nombreux sont les *kystes* découverts au niveau de certains organes (*rein, foie, pancréas*), dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et surtout dans l'angiomatose rétino-cérébelleuse. Différents auteurs ont étudié les circonstances de leur formation. PLAUCHU ouvre la voie des recherches lyonnaises sur cette question en 1934. Il constate que ces kystes peuvent présenter différentes tailles : les uns sont minuscules, d'autres simplement petits, d'autres encore sont nettement volumineux et font partie du tableau de la maladie polykystique des organes qui n'est que le même processus, mais poussé à son maximum de développement. Cette maladie polykystique est le plus souvent à petits kystes dans le poumon, et au contraire à grands kystes dans le pancréas, le foie et les reins. Ces cavités kystiques sont toujours accompagnées d'un tissu conjonctif périlésionnel profondément modifié par la sclérose, et surtout de lésions vasculaires importantes, frappant par leur intensité et pouvant dans certains cas aboutir à l'oblitération totale des vaisseaux.

S'appuyant sur ces constatations histologiques, GIRARD et GUINET reprennent en 1943 le problème de la pathogénie du rein polykystique. Ils rappellent les théories classiques qui font appel à diverses interprétations : soit processus inflammatoire cicatriciel avec dilatation des tubes en amont, soit malformation congénitale de l'appareil urinaire, soit prolifération adénomateuse. Il semble à ces auteurs qu'un assez grand nombre d'observations ne puissent être expliquées par ces théories. Dans ces cas, pour les auteurs lyonnais, la maladie polykystique trouverait son origine dans un trouble circulatoire primitif : l'existence de lésions vasculaires du foie, les caractères histologiques de la sclérose, certains faits expérimentaux s'incrimineraient à l'appui de cette hypothèse ; les troubles circulatoires se produiraient pendant la vie intra-utérine, au moment de l'édification de l'appareil urinaire. Dans cet esprit, il faudrait donc admettre que l'angiomatose de von Hippel-Lindau et le syndrome polykystique viscéral sont deux aspects différents d'une même dysplasie coordonnée dépendant d'une même altération circulatoire fœtale, mais plus diffuse (VAN BOGAERT). Si une telle hypothèse est séduisante, elle se heurte cependant à quelques difficultés : valable pour les angiomatoses, elle ne l'est plus pour expliquer les formations kystiques viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Il serait nécessaire dans ce cas de revenir à la théorie plus ancienne du défaut de coalescence entre deux ébauches embryonnaires. Pour le rein polykystique, il s'agirait d'un défaut de coaptation entre les deux ébauches embryonnaires, donnant naissance au rein définitif : le *métanéphros*, qui forme le segment sécréteur (le néphron), et le *bourgeon urétéral*, qui forme les voies excrétrices (représentées dans le rein par le système des tubes collecteurs) ; il s'ensuivrait un défaut de perméabilité tubulaire entraînant la formation de kystes par rétention. Pour le foie, on a imaginé par analogie une absence de liaison entre les deux segments de l'arbre biliaire au niveau de la zone de jonction (passage de Hering). On peut pousser l'argumentation plus loin, et trouver aussi une explication satisfaisante aux dilatations kystiques des poumons dans la sclérose tubéreuse. En définitive, toutes ces affections kystiques s'expliqueraient par une théorie voisine de celle de BARD (1922), invoquant la notion d'une « dilatation idiopathique congénitale » de tous les organes tubulaires ou cavitaires.

Malheureusement, cette conception n'est pas pleinement démontrée, comme le remarque DUREUX, et surtout ne s'applique pas à tous les cas. Il existe en effet des formes où les kystes viscéraux

des reins ne sont pas des kystes par rétention, car ils ont été vus en relation directe avec des tubes collecteurs qui n'étaient pas sténosés. D'autre part, il nous paraît difficile de pouvoir, par une théorie purement vasculaire dont on conçoit mal les tenants et aboutissants, expliquer des lésions splanchniques telles qu'un adénome hypophysaire, un cystadénome thyroïdien, un phéochromocytome, ou tout simplement un neurofibrome. Enfin, rien ne permet de reconnaître que les malformations par défaut, une agénésie urétéro-rénale par exemple, soient la conséquence d'un trouble circulatoire par sclérose vasculaire.

On voit donc que, loin d'étayer la théorie des auteurs lyonnais, l'existence des lésions splanchniques dans les diverses phacomatoses en représente plutôt l'élément de critique le plus grave.

IV) CONCLUSIONS

L'impression qui se dégage d'une étude pathogénique fragmentaire cherchant à expliquer le « pourquoi » et le « comment » des tumeurs viscérales des phacomatoses, est au total très décevante. Pour quelques types très particuliers de lésions splanchniques, il existe bien une ou deux théories intéressantes fécondes en idées, et renfermant probablement une part de vérité, mais elles ne permettent pas d'expliquer tous les aspects du problème ; de plus, au sein de chacune des quatre géno-neurodermatoses, il reste encore de nombreux types de tumeurs inexpliquées par les théories classiques.

Il sera nécessaire de prendre du recul pour mieux embrasser l'étendue et la complexité des données qui demeurent imprécises.

Il faudra aussi savoir que les frontières tracées entre ces maladies ne sont pas très rigides, et c'est un fait de constatation courante dont il y aura lieu de tenir compte dans l'étude pathogénique générale.

a) En effet, *entre la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse*, des formes de passage et des formes croisées ont été décrites. KISSEL et BEUREY en présentent des arguments cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques. Qu'il nous suffise de considérer, par exemple, les arguments suivants pris parmi les formes viscérales : PERDRAU (1929) décrit un cas de neurofibrome du rein au cours d'une maladie de Bourneville ; SCHAIRER et SCHERER constatent respectivement un angiomyome du rein chez des patients atteints de neurofibromatose.

b) *Pour les angiomatoses*, des constatations identiques peuvent être faites : dans une même lignée, certains membres présentent une maladie de Sturge-Weber, d'autres font une maladie de von Hippel-Lindau. Nous avons vu que dans leurs formes typiques, ces maladies devaient être tenues pour différentes : ainsi, les manifestations de l'angiomatose rétino-cérébelleuse sont plutôt d'ordre tumoral, s'opposant à celles de l'angiomatose encéphalo-trigémينية, qui sont d'ordre malformatif (M^{me} D. LOUIS-BAR). Cependant, il existe des malformations dans la maladie de von Hippel-Lindau et certaines lésions viscérales de la maladie de Sturge-Weber peuvent prendre un caractère nettement tumoral.

c) Enfin, il existe également des relations entre *le groupe* de la sclérose tubéreuse et de la neurofibromatose d'une part, et *le groupe* des angiomatoses neuro-cutanées d'autre part. Parmi les multiples associations rencontrées, citons : l'existence (banale) de nævi vasculaires dans les maladies de Recklinghausen et de Bourneville ; la présence de schwannomes ou de neurofibromes avec des malformations angiomeuses ; les malformations du cœur, les tumeurs des reins, des surrénales, du pancréas, observées dans les quatre phacomatoses.

Les quatre géno-neuro-dermatoses sont donc susceptibles de s'associer entre elles de multiples façons et de réaliser ainsi des tableaux anatomo-cliniques intermédiaires, des formes de passage établissant parfois une transition insensible de l'un à l'autre syndrome.

Envisagées spécialement sous l'angle de leurs innombrables lésions viscérales, ces maladies déterminent une atteinte diffuse de l'organisme, puisque les tumeurs intéressent les dérivés ectodermiques, endodermiques, mésodermiques, mésenchymateux. Les phacomatoses sont par conséquent des malformations diffuses, car elles touchent en définitive *les dérivés de tous les feuilletts germinatifs* ; en cela elles méritent bien le terme de dysplasies. En outre, « chacune d'entre elles montre, dans certaines manifestations, une tendance nette, mais de potentialité réduite, à la production de tumeurs » (VAN BOGAERT, 1949). Il s'agit bien de « *dysplasies à tendance blastomateuse* ».

On conçoit très bien le terme de « *neuro-ecto-mésodermose* » proposé par CORNIL et KISSEL pour désigner ces maladies ; on les nomme fréquemment encore « *géno-neuro-dermatoses* », terme composite adopté par KISSEL et BEUREY. Il semble recommandable, si l'on adopte ce titre, d'y inclure un élément supplémentaire pour

rappeler la fréquence des lésions viscérales associées ; on aboutit alors au terme de « *géo-neuro-splanchno-dermatoses* » où toutes les incidences pathogéniques et anatomo-cliniques sont représentées.

La conclusion générale qui s'impose à la fin de ce chapitre pathogénique vu sous un angle restrictif, à l'échelon de la tumeur prise en particulier, est celle d'un manque total d'idée directrice pour l'ensemble des lésions viscérales qu'un patient atteint d'une phacomatose quelconque est susceptible de présenter. Certaines des malformations mises en évidence peuvent s'intégrer dans le cadre de la maladie causale, en dépendent directement, mais se localisent au niveau d'un organe splanchnique. Pour la majorité des autres anomalies, on doit faire appel à de trop nombreuses hypothèses. Mais, de toute façon, le problème ne sera pas résolu si l'on ne fait pas appel aux notions qui considèrent les phacomatoses comme des dysplasies à tendance blastomateuse.

C'est dans cet esprit que nous allons envisager la pathogénie générale des *géo-neuro-splanchno-dermatoses* : il en ressortira l'évidence d'une unité fondamentale d'évolution lésionnelle, prenant, selon les circonstances, des expressions anatomo-cliniques différentes et expliquant justement la multiplicité autant que la diversité des lésions, aussi bien spécifiques (nerveuses, cutanées) que non spécifiques (viscérales).

C - PROBLEME PATHOGENIQUE GENERAL DES PHACOMATOSES

Toutes les discussions soulevées par le problème pathogénique général des phacomatoses s'appuient sur un postulat : il est hors de doute que les quatre dysplasies neuro-ectodermiques, qu'on les suppose provoquées par une infection générale, par une intoxication ou par une dyscrinie, qu'elles soient congénitales, ou que seule leur prédisposition soit congénitale, sont toutes d'*origine embryonnaire* ; il s'agit de *dysembryoplasies* (L. VAN BOGAERT).

Les anciennes théories ont vécu : elles n'ont pas résisté à l'épreuve du temps et aux apports modernes de la génétique et de l'embryologie expérimentale. Il nous faut cependant les rappeler brièvement.

1) THÉORIES ACTUELLEMENT ABANDONNÉES

Les premiers auteurs ont cru voir dans les phacomatoses des maladies consécutives à des agressions extérieures de différents types :

a) Parmi les étiologies couramment retenues, nous citerons les *infections chroniques* : la syphilis connaît vers la fin du XIX^e siècle son heure de gloire en matière de neuro-ectodermose, plus spécialement pour la neurofibromatose de Recklinghausen et la sclérose tubéreuse de Bourneville. De même sont incriminées la lèpre, la tuberculose, et d'autres infections variées. Toutes s'accompagnent, dans l'esprit d'auteurs comme BOURNEVILLE, POLLAK, SCARPATETTI, de modifications cérébrales qui représentent l'aboutissant d'un processus inflammatoire chronique. Bien entendu, il ne reste rien de ces théories, si ce n'est un intérêt historique, car les études histologiques les ont rapidement écartées.

b) Il faut pourtant faire une place particulière à l'hypothèse d'une *affection inflammatoire de nature indéterminée*. En 1911, déjà, BABONNEIX n'y croit guère : « La sclérose tubéreuse, déclare-t-il, n'est pas une affection inflammatoire ; les nodules périvasculaires, les infiltrats interstitiels y manquent constamment. Il n'y a jamais

de réaction méningée. Cette théorie est à éliminer. Au reste, elle n'explique pas les lésions viscérales et cutanées, quasi-constantes, qui accompagnent la maladie. » Tel n'est pas l'avis des auteurs lyonnais. Après FAVRE en effet, DECHAUME et GIRARD reprennent l'étude de la maladie de Bourneville ; ils la définissent comme une sclérose disséminée du cerveau, liée vraisemblablement à des lésions vasculaires congénitales ayant intéressé les hémisphères au moment de leur développement ; cette maladie est du domaine de l'inflammation chronique. Plus loin, ils ajoutent : « L'importance des lésions dégénératives des parois artérielles notées soit au niveau du fond d'œil, soit au niveau des tubérosités (cérébrales), l'importance dans les nodules cérébraux des réactions hyperplasiques et néoformatrices, les angiomes cutanés qui sont constamment associés aux adénomes sébacés et aux tumeurs de Kœnen, les lésions polykystiques des reins, voire même ces tumeurs mixtes rénales où se trouvent associés du tissu musculaire, des angiomes et des formations adénomateuses, tel est le faisceau d'arguments qui nous permet de rattacher la maladie de Bourneville au groupe des scléroses de nature vasculaire. » PALIARD, PLAUCHU et GALY soulignent à peu près en même temps que la possibilité de retrouver dans des cas d'origine indubitablement inflammatoire (poumon cardiaque, parenchyme entourant des dilatations bronchiques) des modifications pulmonaires très voisines de celles notées dans la sclérose tubéreuse, vient apporter un argument à la théorie de l'origine inflammatoire de la sclérose tubéreuse. Cette même théorie conduit les auteurs à expliquer par un processus identique les altérations de l'angiomatose de von Hippel-Lindau, dont on connaît la parenté avec la sclérose tubéreuse. En fait, comme on le voit, tout serait consécutif à des lésions vasculaires congénitales. Or celles-ci n'ont pas été démontrées formellement jusqu'à présent. Et surtout, on ne doit pas perdre de vue le fait que la maladie de Bourneville est au même titre que l'angiomatose rétino-cérébelleuse une maladie aux malformations diffuses, multitissulaires, une affection dysplasique proliférante pour laquelle il est impossible de déceler un facteur inflammatoire susceptible d'exercer son action des années durant. Une maladie telle que la neurofibromatose de Recklinghausen échappe totalement au contrôle de la théorie inflammatoire.

Tous ces griefs nous paraissent suffisants pour autoriser le rejet de la position adoptée par les auteurs lyonnais en face du problème des phacomatoses.

c) Nous nous arrêterons peu aux théories faisant appel à un *état dyscrasique*, à l'intervention de *facteurs toxiques*, à une *dysendocrinie*, et même à une *maladie primitive du sympathique* (thèse REUBI), car elles manquent de fondement.

d) La *théorie dystrophique*, admise par KAWASHIMA, évoquée à nouveau par LAVOPIERRE à propos de l'angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau, ne repose sur rien de solide : elle consiste à établir une relation de cause à effet entre la lésion du système nerveux, considérée comme primitive, et les lésions viscérales polykystiques, considérées comme secondaires ; en somme, les altérations cérébrales seraient capables d'engendrer des troubles dystrophiques aboutissant à la formation de kystes viscéraux. Seulement, il n'a jamais été démontré qu'une lésion cérébrale ou nerveuse puisse amener la dégénérescence polykystique d'un viscère. Les auteurs se gardent bien d'évoquer le mécanisme en cause, ce dernier leur échappant totalement.

Ainsi, aucune de ces théories n'est capable de satisfaire aux exigences qu'on est en droit d'attendre d'une explication pathogénique valable : elles ne donnent souvent qu'un semblant d'interprétation, elles ne s'appliquent qu'à certains cas particuliers ou ne peuvent éclairer qu'une partie du problème, quand elles renferment une parcelle de vérité, ce qui est loin d'être la règle. Il faut obligatoirement se tourner vers des hypothèses qui, pour n'être pas absolument modernes, n'en ont pas moins trouvé leur vérification plus ou moins complète dans les travaux des dernières années.

II) THÉORIES ACTUELLEMENT RETENUES

Après VOGT, après HORNOWSKI et RUDZKI, BABONNEIX affirme que la seule hypothèse pathogénique possible — dans le cadre restreint de la sclérose tubéreuse, il est vrai — est celle d'un vice de développement dont il fixe les principales caractéristiques : ce vice porte sur les trois feuilletts primitifs puisqu'il atteint simultanément les tissus d'origine ectodermique (peau, système nerveux), endodermique (intestin et glandes annexes), mésodermique (organes génito-urinaires), sans épargner les dérivés du mésenchyme (cœur, vaisseaux, squelette) ; c'est d'ailleurs l'ectoderme qui est primordialement touché. Cette position complète très heureusement celle de

F EINDEL qui voyait dans la neurofibromatose de Recklinghausen en particulier, le résultat d'une atteinte exclusivement neuro-ectodermique.

En outre, ce vice de développement affecte d'étroites relations avec les néoplasies, puisque certaines « inclusions embryonnaires » (tumeurs rénales, par exemple) subissent dans plusieurs cas la dégénérescence cancéreuse. Cette théorie « dysembryonéoplasique » rallie de nombreux suffrages : ceux de HARTDEGEN, ALZHEIMER, VOGT, SCHOB, VAN BOGAERT, HAY-FERITZ en particulier. Elle permet en effet d'expliquer à la fois les signes cutanés, les tumeurs trouvées dans d'autres appareils que le tissu nerveux, la transformation possible des malformations en tumeurs d'évolution maligne. Il s'agirait en quelque sorte, selon DELMAS-MARSALET, LAFON et FAURE, de la prolifération d'un tissu atypique de moindre valeur fonctionnelle et polyvalent, apparu particulièrement tôt dans la vie embryonnaire. La prolifération aurait lieu aux endroits où manquerait le parenchyme noble par suite d'un arrêt de l'histogénèse. Comme tout tissu embryonnaire, ce tissu de remplacement bon à tout faire pourra par la suite donner lieu à des néoplasies. Un pareil changement dans les destinées tissulaires ne peut se produire que sous l'influence d'un facteur agissant dans une période très précoce du développement des organes, limitant, non pas la production des cellules, mais leur migration et leur différenciation en type adulte.

BIELSCHOWSKY abonde dans ce sens, mais adopte trop résolument une *interprétation essentiellement néoplasique*, en mettant l'accent avec excès sur l'hyperdysplasie monstrueuse des tissus ; il pense que le processus primitif est d'emblée néoplasique, s'installant au cours des derniers mois de la vie embryonnaire. En fait, il est prouvé qu'en dehors de quelques exceptions, les lésions, viscérales ou autres, des phacomatoses n'évoluent pas suivant le mode classique des tumeurs néoplasiques habituelles. Tout au plus doit-on reconnaître, comme l'établit BABONNEIX, que les altérations essentielles dans ces affections sont un peu plus que des malformations simples, mais beaucoup moins qu'un cancer ; leur tendance blastomateuse est nette.

A propos de l'angiomatose rétino-cérébelleuse, LINDAU le premier attire l'attention sur la signification qu'il faut attribuer aux tumeurs viscérales associées. Il estime que cette maladie est une dysplasie mésodermique survenant au cours du troisième mois de la vie intra-utérine. Il semble qu'il faille admettre pour ces formations angioma-teuses tumorales non une maladie à métastases multiples, mais une

maladie de système : il s'agit en l'occurrence d'une altération du système mésenchymateux et en particulier de sa portion angioblastique.

Par une sorte d'extension, le terme d'*hamartiose* est créé, dérivé du mot hamartome, utilisé volontiers pour désigner certaines tumeurs viscérales des phacomatoses (ALBRECHT). Finalement, selon MOOLTEN, les similitudes entre la sclérose tubéreuse, la neurofibromatose, l'angiomatose encéphalo-trigémينية et la maladie de Lindau sont suffisantes pour que l'on puisse considérer toutes ces maladies comme des formes d' « *hamartiose* disséminée ». Cette expression d'*hamartiose* disséminée représente ainsi un cadre général de classification pour des syndromes tels que les phacomatoses, car elle met justement en valeur les manifestations extra-neurologiques.

En partant de cette base solide que représente le terme de « dysembryoplasie », nous pouvons donc essayer de résumer les opinions des auteurs modernes concernant les voies suivies par les processus morbides responsables de l'apparition des géno-neuro-splanchno-dermatoses.

Les lésions des phacomatoses peuvent être constatées dès la naissance ; elles existent en fait déjà « in utero ». On peut dire, en tout cas, qu'elles sont *congénitales*. Il reste à déterminer la part de l'hérédité et du milieu dans leur apparition ou leur transmission. D'une façon théorique, selon les cas, on devrait pouvoir distinguer :

- d'une part des *génopathies*,
- d'autre part des *embryopathies*.

Reportons-nous aux définitions correspondantes (empruntées à la thèse de DUREUX) :

1) On appelle *génopathie* une maladie héréditaire ou maladie du « germen », présente dès la conception, due à l'action des gènes, et, de ce fait, transmissible.

2) On appelle *embryopathie* une affection du « soma » acquise in utero du fait d'un facteur périnatale (agent modificateur du milieu ambiant : principe mécanique, physique, chimique, biologique, virus), et non transmissible.

Selon les circonstances, il est possible de classer les phacomatoses dans l'une ou l'autre de ces catégories. Il devient dès lors intéressant de rechercher la modalité suivie par la maladie pour aboutir à des malformations multiples.

Sous cet angle, L. VAN BOGAERT rappelle, dans sa « Pathologie des

Angiomatoses », que les malformations observées chez l'adulte atteignent conjointement des régions et des structures sans rapports visibles entre elles. Cependant « leur atteinte simultanée se justifie aussitôt si l'on songe aux relations qu'elles avaient entre elles, à la phase du développement fœtal où se situe la défectuosité qui les fit naître. Malformations et blastomes reposent à l'origine sur un arrêt dans la migration ou la différenciation des ébauches organo-génétiques. La valeur des différents types de malformations et de néoformations, celle du sens de leur association en pathologie humaine, n'est intelligible que sur le plan de cette organogénèse ».

Ainsi :

a) *Dans le cadre de l'embryopathie*, l'agent tératogène responsable des lésions malformatives peut se manifester *directement* en agissant sur les ébauches organiques en voie de différenciation ; ou *indirectement*, en apportant des perturbations dans les phénomènes d'induction. De ce point de vue en particulier, le concept d'un défaut dans le mécanisme de l'induction par les centres organisateurs embryonnaires (SPEMAN) offre une explication logique de la pathogénie des géno-neuro-dermatoses et des malformations viscérales les accompagnant. Qu'il s'agisse d'une action directe ou indirecte, de nombreux facteurs, étroitement intriqués, interviennent pour modifier l'expression des malformations :

- le stade de développement,
- la sensibilité élective des ébauches.
- l'intensité de l'agression,
- la constitution individuelle.
- les agents exogènes supplémentaires.

b) *Dans le cadre de la génopathie*, il n'y a pas d'agent tératogène à proprement parler ; c'est un gène pathogène pléiotrope (gène produisant des transformations multiples) qui en tient lieu. Suivant la nature du gène, suivant le moment où se déclenche son action, un peu plus tôt ou un peu plus tard, suivant la réceptivité des organes, suivant le stade de différenciation, un peu plus précoce ou un peu plus tardif, atteint par l'ébauche sensible, une dysembryopathie différente se créera. En tout état de cause, les mêmes facteurs capables d'imprimer aux malformations un caractère particulier dans les affections embryopathiques, jouent ici un rôle strictement identique.

Ainsi, il est facile de constater l'absence de différence fondamentale dans le mécanisme des malformations associées, qu'elles soient héréditaires ou qu'elles soient acquises. C'est dire qu'il n'y a pas non

plus de différence fondamentale entre anomalies génétiques (genopathies) et anomalies péristatiques (embryopathies). En définitive, la notion d'une origine génétique ou d'une origine péristatique des processus malformatifs associés s'efface devant l'unité et la communauté des modalités de formation et des facteurs de détermination de ces affections : il est préférable dans ces conditions d'utiliser le moyen terme, forgé pour la circonstance, de « *géno-embryopathies* » (DUREUX).

Pourquoi, dans les phacomatoses précisément, les lésions sont-elles à la fois si nombreuses, si dispersées, si diverses ? La réponse à cette question est encore incertaine, mais rien n'empêche de penser, en termes d'embryologie dynamique, que ces multiples atteintes d'ébauches viscérales et tissulaires, de diverses origines, sont dues au fait que toutes ces ébauches ont une même « phase de sensibilité tératogénique », autrement dit qu'elles sont simultanément sensibles à l'agent nocif, gène pathologique ou facteur péristatique. La communauté d'origine embryologique constitue, pour certaines de ces ébauches, une explication satisfaisante de ce que leur période sensible, leur « moment fragile » est le même. On conçoit parfaitement, selon cette théorie (KISSEL et BEUREY, DUREUX), une atteinte simultanée de différents feuilletts ou d'organes issus de différents feuilletts : dans le même moment où l'agent nocif agit sur les dérivés de l'ectoderme, d'autres organes, d'une autre origine, peuvent se trouver également en période critique, par suite — par exemple — de l'intensité de la croissance de leurs cellules.

C'est là une intéressante hypothèse de travail qui incite à rechercher par des études embryologiques le moyen de fixer avec assez de précision la date de la perturbation de l'embryogénèse. On peut essayer d'y parvenir en interrogeant le calendrier du développement embryonnaire et en retenant les dates auxquelles se développent les différents viscères ou organes ; ces dates indiquent évidemment le moment de plus grande réceptivité malformative des tissus intéressés. Nous utiliserons principalement les résultats consignés dans la thèse de BAEHR, consacrée aux anomalies congénitales, et dans le récent ouvrage de WILLIS (1958) : des examens répétés d'embryons humains à divers stades de leur évolution permettent de suivre la progression de la différenciation des feuilletts primordiaux, et de noter les dates approximatives d'apparition des organes. Il est facile d'avoir un aperçu global du développement embryonnaire en prenant connaissance du tableau récapitulatif suivant :

<i>Âge</i> (en semaines)	3	3 1 2	4
<i>Taille</i> (en mm.)	1,5	2,5	5-6
<i>Forme</i> <i>du</i> <i>corps</i>	Disque embryonnaire plat. Ligne primitive proéminente. Gouttière neurale visible.	Gouttière neurale déprimée, déjà fermée, sauf aux extrémités. Premiers somites et premiers arcs branchiaux.	Arcs branchiaux au complet. Flexion du cœur. Sac vitellin. Somites au complet. Ebauche des membres. Œil et vésicule acoustique. Corps de l'embryon fléchi en C.
<i>Bouche</i>	—	Arc mandibulaire proéminent. Le stomodeum est une fossette. Rupture des membranes buccales.	Proéminence des maxillaires et des mandibules. Ebauche linguale visible. Formation de la poche de Rathke.
<i>Pharynx</i> <i>et</i> <i>dérivés</i>	—	Formation des poches pharyngiennes. Apparition de la thyroïde.	5 poches pharyngiennes. Ebauche de la cavité lymphatique primitive. La thyroïde apparaît comme un sac pédiculé. Parathyroïdes.
<i>Appareil</i> <i>digestif</i> <i>et</i> <i>glandes</i> <i>annexes</i>	Intestin indistinct du sac jaune.	Ebauche des intestins antérieur et postérieur. Ebauche du foie. Cloaque, membrane cloacale. Sac vitellin implanté sur l'intestin moyen.	Oesophage court. Estomac. Intestin : tube simple. Les ligaments du foie, ses canaux et la vésicule biliaire se forment. Apparition des deux bourgeons pancréatiques.
<i>Cœlome</i> <i>et</i> <i>mésentère</i>	Cœlome extra-embryonnaire. Prélude au cœlome intra-embryonnaire.	Cœlome embryonnaire : canal en forme de U avec une grande cavité péricardique. Septum transversum visible. Formation des mésentères. Atrophie du mésocarde.	Le cœlome est encore un système continu de cavités. Le mésentère dorsal constitue une cloison médiane complète. Ebauche du bursa.

<i>Appareil uro-génital</i>	Allantoïde.	Cloaque. Membrane cloacale. Tous les tubes pronéphrotiques sont formés. Le canal pronéphrotique terminé en cul-de-sac se développe dans la région caudale. Amorce des crêtes gonitales.	Dégénérescence du pronéphros. Le canal mésonéphrotique atteint le cloaque. Différenciation rapide des tubes mésonéphrotiques en ébauche sécrétrice. Bourgeon urétéral.
<i>Système vasculaire</i>	Des îlots sanguins apparaissent au niveau du chorion et de la vésicule vitelline.	Cellules sanguines primitives et vaisseaux. Vaisseaux en système double et symétrique. Fusion du tube cardiaque, cœur en S, premiers battements. Ébauche des septa cardiaques.	Hématopoïèse au niveau du sac vitellin. Fusion des 2 aortes. Arcs aortiques et veines cardinales au complet. Le cœur est dilaté ; on y voit un sinus, un atrium, un ventricule, un bulbe. Différenciation des premiers éléments myocardiâques. Ébauche minuscule de rate.
<i>Système squelettique</i>	Présence du processus céphalique ; plaque notochordale.	Les segments mésodermiques apparaissent (de 4 à 16). Les somites les plus anciens forment des sclérotomes. Notochorde tige cellulaire).	Somites au complet (38). Les sclérotomes sont massés vers la notochorde et constituent les vertèbres primitives.
<i>Système musculaire</i>	—	Les somites les plus anciens présentent des myotomes.	Somites au complet 38 Rhabdomyoblastes.
<i>Appareil respiratoire</i>	—	Ébauche respiratoire ; gouttière sur le plancher du pharynx.	Bourgeons de la trachée et des poulmons. Larvux : simple fente.
<i>Système cutané</i>	Ectoderme : couche cellulaire simple.	—	—
<i>Système nerveux</i>	Gouttière neurale.	Gouttière neurale proéminente, mais fermée. La crête neurale constitue une bande continue.	Tube neural entièrement fermé. Trois premières vésicules cérébrales, formation des nerfs et ganglions. Ependyme, revêtement épendymaire et couches marginales sont visibles.
<i>Organes des sens</i>	—	Vésicules optiques et placodes auditives visibles. Apparition du ganglion acoustique.	Cupule optique et fossette cristallinienne. Fossette auditive close en vésicule acoustique. Placodes olfactives ; apparition de cellules nerveuses.

Le principal intérêt de ce tableau est de montrer que, dans l'embryon humain normal examiné à la fin du premier mois, la plupart des organes ou systèmes d'organes sont déjà formés ou en formation : en tout cas, leurs ébauches sont présentes. Ce terme du 30^e jour revêt une très grande importance, puisqu'il représente le moment optimum de différenciation des viscères en particulier. En effet, si nous résumons, nous nous apercevons qu'il existe déjà :

— *du point de vue cardio-vasculaire*, un cœur fonctionnel dont les chambres sont formées et amorcent leur division en partie artérielle et partie veineuse, avec début de cloisonnement interne ; la rate est décelable.

— *du point de vue respiratoire*, un système encore primitif comportant une fente laryngée et des bourgeons préluant aux futurs poumons et à leur armature trachéo-bronchique.

— *du point de vue digestif*, un intestin complet primitif dans lequel l'intestin grêle et le côlon ne sont pas encore différenciés, un estomac et un œsophage. Le foie est en place, avec son système de canaux biliaires aboutissant à la vésicule biliaire. On aperçoit aussi l'ébauche du pancréas. Le mésentère est formé, mais non définitif.

— *du point de vue uro-génital*, une vessie, pas encore isolée du rectum, et l'ébauche du futur appareil excréteur rénal ; les premiers éléments qui donneront plus tard les éléments génitaux sont individualisés, mais restent difficilement décelables.

— *du point de vue endocrinien*, une glande thyroïde et la poche de Rathke dont on sait qu'elle doit, après migration, constituer la partie antérieure de l'hypophyse (oro-hypophyse). Sont également préfigurés, mais dissociés, les éléments corticaux et médullaires des surrénales.

— *du point de vue nerveux*, enfin, la moelle, les nerfs cérébro-spinaux, les ganglions, le télencéphale, sont différenciés et distincts.

Il est facile de se rendre compte qu'à la fin du premier mois suivant la fécondation, l'œuf humain est devenu un organisme déjà avancé dans sa différenciation : tous les futurs organes sont en place, en particulier tous ceux qui peuvent présenter de l'intérêt au cours des phacomatoses, ceux qui justement seront le siège des lésions les plus variées.

Il est nécessaire de reconnaître, une fois de plus, que la notion de dysembryoplasie du feuillet ectodermique est dépassée : les atteintes viscérales des géno-neuro-dermatoses ont prouvé que, dans ces affections, tous les feuilletts ou leurs dérivés sont lésés (ectoderme et neuro-ectoderme, mésoderme, mésenchyme, endoderme).

Etant donné qu'au delà du 30^e jour de développement embryonnaire, les organes sont déjà hautement différenciés et ne subissent plus que des modifications de forme, de volume et de situation (leur structure future étant déjà déterminée), il ne semble pas vraisemblable qu'après ce cap décisif une action gène- ou embryopathique puisse déterminer une phacomatose. En effet, le résultat d'une telle action serait simplement une malformation : par exemple les malformations congénitales du nouveau-né dues à une rubéole gravidique, jusqu'au 3^e mois de la grossesse. Mais il ne saurait être question de déceler des tumeurs, du moins des tumeurs de nature semblable à celles qui caractérisent les neuro-ecto-mésodermoses.

A cette opinion s'opposent cependant un certain nombre d'auteurs. Nous avons déjà vu que LINDAU situait au 3^e mois de la vie intra-utérine le début des troubles dysplasiques mésodermiques de l'angiomatose rétino-cérébelleuse : cette assertion ne s'appuie, il faut le préciser, sur aucun fait précis. De même, Ida MANN (1917) place le début du développement défectueux dans les phacomatoses quelque temps avant la fin de la période organo-génétique, c'est-à-dire à la fin du 3^e mois, pour les cas assez fréquents où des malformations congénitales grossières leur sont associées (syndactylie, rein unique en « fer à cheval », spina bifida) ; en ce qui concerne les lésions oculaires, leur développement débiterait un peu plus tard, probablement au cours du 4^e et même du 5^e mois. Dans leur ouvrage sur l'Embryologie de l'œil et sa tératologie, DEJEAN, HERVOUET et LEPLAT soutiennent d'une façon semblable que les lésions congénitales vasculaires de la rétine et de la papille, telles qu'on en rencontre dans les angiomatoses neuro-cutanées, ont un point de départ tardif au cours du développement embryonnaire et fœtal : elles apparaîtraient entre le 3^e et le 7^e mois.

Il nous paraît difficile de souscrire à ces opinions : on sait qu'une lésion ou une malformation se greffe d'autant moins bien sur un tissu que celui-ci est plus différencié. La phase de sensibilité tissulaire aux agents tératogènes doit donc être très précoce. D'autre part, il est possible d'élever de fortes objections à la théorie de l'origine tardive des lésions de phacomatose. Quelques exemples suffiront :

1) BYRNES et BOELLAARD, rapportant un cas d'agénésie urétéro-rénale totale et bilatérale au cours d'une maladie de Sturge-Weber, estiment que cette malformation doit obligatoirement s'établir avant le stade de 13 mm (7^e semaine), qui marque le moment de l'apparition du rein définitif. On comprend mal, en effet, qu'une absence de rein ne puisse survenir qu'à partir du 3^e mois, car il faudrait alors

expliquer comment un rein, déjà fonctionnel, pourrait se résorber au point de disparaître entièrement. Il est d'ailleurs établi que le rein définitif est induit par le bourgeon urétéral. NICHOLSON a montré qu'en cas d'aplasie de l'uretère, il y a toujours aplasie du tissu sécréteur rénal : le blastème métanéphrotique ne se développe donc pas en l'absence du bourgeon urétéral.

2) Il est relativement fréquent de noter la coexistence d'un adénome éosinophile hypophysaire avec une maladie cutanée de Recklinghausen. Or, on peut faire remarquer que la phase de sensibilité maxima aux agents tératogènes se situe, pour la glande pituitaire, entre la 4^e et la 6^e semaine de la vie intra-utérine, en concordance avec les phases de détermination des phacomatoses et des malformations associées (J.-B. DUREUX).

3) Revenons aux lésions congénitales vasculaires du fond d'œil : on n'ignore pas que, formation mésodermique dans la majeure partie de ses constituants, la choroïde provient du mésenchyme qui enveloppe la cupule optique neuroblastique. Sa première ébauche consiste en un réseau qui apparaît à un stade jeune (embryon de 6 mm). Pourquoi les lésions n'interviendraient-elles pas à ce moment, en concordance avec celles qui vont toucher la pie-mère, plutôt que de se produire au 3^e mois ?

Il est inutile de souligner davantage ces divergences d'opinion qui se manifestent entre les auteurs à propos de l'origine, et, par suite, de la date d'apparition dans l'embryon ou le fœtus des manifestations pathologiques des phacomatoses.

En réalité, il s'agit de s'entendre et de ne pas jouer sur les mots : il est bien certain qu'une malformation ou une lésion peut être déterminée à un stade embryonnaire jeune, sans pour autant être visible, surtout macroscopiquement. Nous pensons que *la fin du premier mois de vie embryonnaire* est marquée par l'*origine*, par la *détermination* des lésions des phacomatoses. Mais, en fait, ces lésions *n'apparaîtront*, *ne seront visibles* ou *manifestes* qu'à partir du 3^e mois.

Nous formulons donc l'hypothèse qu'un trouble pathologique de ce type, conséquence d'une anomalie génétique ou d'une action péri-statique, doit obligatoirement se produire chez l'embryon au plus tard à la fin du premier mois de vie. Il y a de fortes chances pour qu'il intervienne avant ce terme.

A quel stade exactement ? Toutes les suppositions sont permises.

a) SORSBY est d'avis que les multiples anomalies qui accompagnent les géno-neuro-dermatoses sont seulement l'expression secon-

daire d'une *perturbation unique* survenant à un stade très précoce du développement. Mais l'auteur ne précise pas plus sa pensée.

b) Pour DUREUX, le phénomène pathologique responsable pourrait agir au cours de l'embryogénèse, assez tôt pour perturber le centre organisateur primaire et entraîner de cette façon des modifications profondes dans la différenciation des feuillettes ; il en résulterait des anomalies nombreuses et diffuses, prédominant, suivant les cas, sur l'un ou l'autre des feuillettes. Cet auteur, poursuivant sa discussion, pousse son argumentation :

« On peut donc supposer que les anomalies multiples caractérisant de telles génopathies (les phacomatoses) sont reliées entre elles, non par le fait qu'à un moment donné de l'embryogénèse, les ébauches où elles siègent ont été en même phase de sensibilité tératogénique, mais plutôt parce que, avant l'existence même de ces ébauches, les feuillettes embryonnaires, dont elles sont issues, ont eu leur différenciation perturbée par suite d'un trouble dans l'organisation primaire. Ainsi, le stade du développement responsable de ces génopathies serait celui de la différenciation des feuillettes, et non celui de la différenciation des ébauches issues de ces feuillettes. Par exemple, dans la neurofibromatose ou la sclérose tubéreuse, le stade perturbé serait celui de la différenciation de l'ectoderme (sous l'influence d'altérations génétiques ou périnatales du chorde-mésoblaste sous-jacent) et non celui où se différencient les ébauches nées de l'ectoderme et du mésoderme, tels que les diverses parties du système nerveux central ou périphérique, l'œil, la peau, les vaisseaux, le rein, etc... Par surcroît, on ne sera pas étonné que les anomalies débordent le cadre de l'ectoderme, puisque la différenciation perturbée de ce dernier serait secondaire à l'atteinte du mésoblaste sous-jacent, avec une incidence sur l'entoblaste encore mal définie. »

C'est évidemment la raison qui avait poussé des auteurs comme CORNIL, KISSEL, BEAU et ALLIEZ, à créer le terme de « neuro-ecto-mésodermoses » pour qualifier de telles affections.

c) Une autre explication peut être avancée, et nous ne faisons en cela que reprendre à notre compte la théorie émise par KISSEL et BEUREY, suivant laquelle les multiples ébauches viscérales et tissulaires de l'embryon ont une même « phase de sensibilité tératogénique », c'est-à-dire sont sensibles en même temps à l'agent nocif spécifique, gène pathologique ou facteur périnatal. Ce « moment fragile » pourrait se situer après le temps d'action de l'organisateur primaire ; la multiplicité des atteintes au cours des phacomatoses

s'expliquerait mieux par une atteinte simultanée de multiples centres organisateurs secondaires, toujours sous l'action de la même cause perturbatrice intervenant avant la fin du premier mois de vie embryonnaire.

Ainsi l'incidence du stade auquel intervient le gène sur l'expression d'une génopathie complexe, garde toute sa valeur dans cette hypothèse à laquelle il est impossible d'objecter qu'un gène pléiotrope ne se manifeste pas au même moment dans toutes les ébauches intéressées par ce gène : car on peut admettre que dans ces affections, le gène responsable intervient à un stade précoce du développement sur un seul groupe de cellules inductrices et entraîne des perturbations qui se répercutent ultérieurement au niveau des différents organes issus du même feuillet embryonnaire. *Il n'est pas interdit en effet d'imaginer que, suivant le stade de l'induction auquel se manifeste ce gène, son action intéresse des groupes cellulaires différents et entraîne ainsi des malformations différentes atteignant même des organes issus de feuillets différents.*

En faveur de cette théorie, qui ne diffère de la précédente que par quelques détails d'une importance secondaire, à vrai dire, nous avançons deux faits de constatation pure :

1° Dans leurs différents sièges, les tumeurs viscérales des phacomatoses sont susceptibles d'affecter des variétés histologiques d'une gamme étendue. Un exemple : dans la sclérose tubéreuse de Bourneville ou dans la neurofibromatose de Recklinghausen, le tube digestif peut présenter des altérations allant du neurinome à l'épithélioma, en passant par l'adénome banal, l'adénome brünnérien (un cas personnel), le lipome, l'angiome, la tumeur mixte, le sarcome. On est en droit de penser qu'un trouble dans l'organisation primaire déterminerait plus volontiers des perturbations plus monomorphes ; une viciation dans la différenciation d'un ou de plusieurs feuillets embryonnaires devrait entraîner, au niveau des ébauches issues de ces feuillets, l'apparition d'une seule sorte de lésion tumorale. Or, ce n'est pas la règle.

2° Dans le cas particulier des malformations congénitales cardio-vasculaires fréquemment associées aux phacomatoses, on comprend mal qu'une anomalie telle qu'un défaut de cloisonnement auriculaire ou ventriculaire, ou une anomalie d'implantation veineuse soit la conséquence d'un trouble mésenchymateux déjà préfiguré dès l'atteinte de l'organisateur primaire. On conçoit mieux ces malformations comme l'expression d'un trouble plus tardif, se manifestant au moment même où l'organisation du système cardio-vasculaire se

prête à une perturbation de ce genre, soit vers la fin du premier mois du développement embryonnaire. De toute façon, étant donné que la formation des septa et des principaux orifices cardiaques est complètement terminée pour la 7^e semaine, il faut donc que l'origine de leurs malformations se situe avant la fin du 2^e mois.

En définitive, dans l'état actuel des choses, nous ne disposons d'aucun moyen, d'aucune preuve formelle pour prendre position plus en faveur de l'une ou l'autre théorie : atteinte simultanée des multiples centres organisateurs secondaires ou perturbation du centre organisateur primaire. Il n'est d'ailleurs pas exclu que, selon les circonstances, l'une ou l'autre ne puisse intervenir, sans aucune exclusivité au départ puisque toutes deux aboutissent à un résultat analogue.



Il nous paraît opportun, en conclusion de ce long chapitre pathogénique où les faits, les explications, les hypothèses se bousculent à l'envi pour asseoir des théories souvent contradictoires, de tempérer un peu notre ardeur et notre enthousiasme en nous rappelant que le travail entrepris dans cette voie n'est qu'à peine esquissé, ébauché, défriché. Il reste encore beaucoup à faire avant d'aboutir à la clarté et à la vérité totales.

Nous mettrons un terme aux multiples discussions nées du problème pathogénique des phacomatoses et de leurs lésions viscérales en rappelant ces propos combien sensés de M^{me} D. LOUIS-BAR :

« Seule l'étude d'embryons pathologiques et l'avance de nos connaissances sur les inducteurs des différentes phases de l'embryogénèse pourront nous faire saisir le « comment » des malformations observées. Quant au « pourquoi », la réponse nous en paraît encore bien éloignée. »

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au terme de cette étude générale consacrée aux formes viscérales des phacomatoses, il nous paraît utile de résumer chacun des chapitres qui la composent.

DANS UNE PREMIÈRE PARTIE, nous avons rassemblé tous les documents que nous avons pu trouver dans la littérature médicale mondiale concernant les quatre géno-neuro-dermatoses classiques (neuro-fibromatose de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau et angiomatose encéphalo-trigémينية de Sturge-Weber-Krabbe), considérées sous l'angle spécial d'une atteinte viscérale. C'est finalement un très grand nombre d'observations que nous avons dû dépouiller et classer par ordre chronologique, de façon à mieux suivre l'évolution des idées concernant ces formes splanchniques des phacomatoses. Chacune des maladies étudiées a fait l'objet d'investigations multiples par des auteurs de toutes nationalités et, de temps à autre, des thèses et des ouvrages ont tour à tour insisté sur l'importance, la valeur ou la signification des altérations viscérales ainsi identifiées.

Utilisant cette documentation riche en éléments anatomo-cliniques, y incorporant notre apport personnel sous la forme de vingt observations dotées pour la plupart d'une étude anatomo-pathologique complète, nous avons tenté une synthèse générale des formes viscérales des phacomatoses. Ce fut l'objet de la deuxième partie de ce travail.

DANS LA SECONDE PARTIE, en effet, il nous a été possible d'individualiser un tableau anatomo-pathologique particulier aux déterminations splanchniques dans les géno-neuro-dermatoses. Avec des différences, certes, suivant la maladie considérée, nous avons relevé :

1° *Sur le plan clinique* : des signes cardio-vasculaires, respiratoires, digestifs, abdominaux, urinaires, génitaux, endocriniens et

oto-rhino-laryngologiques, souvent particuliers. Nous citerons, entre autres, la localisation pulmonaire avec pneumothorax spontané récidivant dans la sclérose tubéreuse ; l'hypertension paroxystique dans la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse ; la compression médiastinale dans la maladie de Recklinghausen.

2° *Sur le plan anatomo-pathologique* : une variété considérable de malformations congénitales d'une part, et de tumeurs bénignes ou malignes (ces dernières plus rares) d'autre part.

D'une façon schématique on peut distinguer :

a) *Des lésions histologiques « spécifiques »*, c'est-à-dire d'une structure identique à celle qui caractérise les lésions générales (cutanées et nerveuses) de la maladie. Par exemple : neurinome dans la neurofibromatose, angiome dans les angiomatoses.

b) *Des lésions histologiques « aspécifiques »*, c'est-à-dire d'une structure sans aucun rapport avec les lésions neuro-cutanées. C'est surtout le cas de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui réalise au maximum une « hamartiose », une « dysembryoplasie disséminée » (CARES).

3° *Sur le plan évolutif* : quelques complications d'un ordre bien particulier, dont la classique dégénérescence sarcomateuse des neuro-fibromes de la maladie de Recklinghausen.

4° *Sur le plan thérapeutique* : l'absence d'un traitement standard, l'intervention n'étant indiquée que dans certains cas où la complication viscérale exige un acte d'exérèse, non toujours réalisable.

L'individualisation des formes viscérales des phacomatoses s'impose logiquement à la suite de cette étude : il apparaît nécessaire désormais de mettre tout en œuvre pour en rechercher les divers éléments cliniques et paracliniques. Il faut accorder la même valeur aux investigations splanchniques qu'aux investigations neuro-cutanées pour établir le diagnostic précis et complet d'une phacomatose.

D'une discussion portant sur la place à réserver sur le plan pathologique aux formes viscérales des géno-neuro-dermatoses, il naît la conviction qu'il existe trois types essentiels de celles-ci :

— des formes viscérales, prédominantes ou non, à expression neuro-ectodermique évidente ;

— des formes viscérales cliniquement latentes, muettes ;

— des formes viscérales pures, isolées, sans les signes cutanés ou nerveux classiques de phacomatose. Pour ces dernières, il importe

de rechercher le moindre stigmaté cutané, la notion de cas familiaux de phacomatose et l'éventuelle existence de lésions électro-encéphalographiques, tous éléments qui compteront beaucoup pour intégrer les atteintes viscérales décelées dans le cadre d'une géo-neuro-ectodermose systématisée.

De nouvelles perspectives de recherches s'ouvrent pour les cliniciens qui voudront bien s'intéresser aux lésions splanchniques découvertes au cours de certaines « dysplasies à tendance blastomateuse », différentes des quatre phacomatoses classiques. Il est vraisemblable que les mêmes processus pathologiques jouent dans ces cas. C'est aborder là un important et très intéressant problème pathogénique ; il est traité dans le troisième chapitre.

DANS CETTE TROISIÈME ET DERNIÈRE PARTIE, la pathogénie des phacomatoses est envisagée avec un esprit critique. Il s'avère que, loin de compliquer la situation, la notion de la quasi-constance des lésions viscérales est, au contraire, un atout supplémentaire, une carte maîtresse en faveur de la théorie reconnaissant aux géo-neuro-dermatoses un caractère dysplasique diffus et évolutif. L'atteinte de tous les feuilletts embryonnaires (neuro-ectoderme, endoderme, mésoderme et mésenchyme) a été amplement prouvée tout au long du premier chapitre. Le terme de « neuro-ecto-mésodermose » utilisé par CORNIL et KISSEL pour désigner les quatre maladies étudiées, de préférence à celui de « phacomatosé » trop restrictif, se justifie parfaitement. Pour notre part, de façon à mieux souligner la participation de tous les viscères dans le tableau anatomo-clinique général, nous proposons d'appeler ces affections des « *géo-neuro-splanchno-dermatoses* ».

De nature congénitale, elles procèdent d'une origine *génopathique* lorsqu'elles sont héréditaires — cas le plus fréquent — ; ou d'une origine *embryopathique*, lorsqu'elles dépendent d'un facteur péristatique ayant joué pendant la vie intra-utérine. D'une façon générale, il est préférable de parler de *géo-embryopathies*. Des études embryologiques précises permettent de constater qu'à la fin de son premier mois d'âge (stade à 6 mm), l'embryon humain est déjà hautement différencié : il possède pratiquement tous ses organes ou viscères parfaitement visibles. Il en résulte, pour une question simple de réceptivité pathologique, que les lésions décelées au cours des phacomatoses doivent se produire au plus tard à ce terme du 30^e jour. En fait, elles naissent probablement plus tôt, soit au

moment où le centre organisateur primaire est en pleine action, ce qui ne peut manquer d'entraîner des modifications profondes au niveau de tous les feuilletts qui se différencieront par la suite ; soit, un peu plus tard, au moment où les ébauches embryonnaires sont déjà assez avancées, mais présentent une certaine fragilité, une certaine sensibilité tératogénique les rendant réceptives à une même cause perturbatrice. Il est bien entendu que si ces lésions sont déterminées très précocement, elles peuvent ne se manifester que tardivement pendant les derniers mois de la grossesse, ou même après la naissance.

EN CONCLUSION de cette étude, nous voudrions insister sur deux considérations qui découlent logiquement des faits exposés :

1) *Sur un plan pratique*, il est prouvé que le terme de « phacomatose », s'il est utilisé couramment parce que bref et imagé, est en réalité trop restrictif. Il tendrait à limiter le problème des géo-neuro-dermatoses à un triple point de vue : neurologique, cutané et oculaire (phacome). Il faut réagir contre cette tendance fâcheuse, car la compréhension de telles maladies ne s'éclaire qu'en fonction de la dissémination de leurs lésions à *tous les feuilletts embryonnaires*. De ce fait, les formes viscérales sont au centre du débat : elles occupent, de par leurs aspects clinique, anatomique, thérapeutique et pathogénique, une place de premier choix, au même titre que les formes cutanées et nerveuses pures. C'est pourquoi nous voulons ressortir de l'oubli le terme de « *neuro-ecto-mésodermoses* » à côté duquel nous introduisons celui de « *géo-neuro-splanchno-dermatoses* ».

2) *Sur un plan spéculatif*, reconnaissons que tout est loin d'être éclairci dans les processus morbides qui réalisent des maladies telles que les géo-neuro-dermatoses. Il reste encore beaucoup à faire et, dans ce sens, l'avenir appartient vraisemblablement à l'embryologie humaine normale et pathologique, et à l'embryologie expérimentale. Nous souhaitons que notre travail ait le mérite de favoriser ces futures recherches.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT (F. C.), SHATTOCK (S. G.). — Neurofibromatose des nerfs de la langue (macroglossie neurofibromateuse) et de quelques autres nerfs de la tête et du cou. *Sem. méd. Paris*, 1903, **23**, 281.
2. ABEL, HEULLY, ARNOULD. — Un cas de neurofibromatose de Recklinghausen avec manifestations pulmonaires. *Rev. méd. Nancy*, 1950, **75**, 285-288.
3. ABRICOSSOFF (A. J.). — Ein Fall von multiplem Rhabdomyom des Herzens und gleichzeitiger herdförmiger kongenitaler Sklerose des Gehirns. *Beitr. path. Anat.*, 1909, **45**, 376-399.
1. ACHARD (C.). — Maladie de Recklinghausen et sarcomes profonds. *J. Prat.*, 1926, **40**, 673-677.
5. ACKERMANN (A. J.). — Pulmonary and osseous manifestations of tuberous sclerosis, with some remarks on their pathogenesis. *Am. J. Röntgenol.*, 1944, **51**, 315-325.
6. ADRIAN (C.). — Ueber Neurofibromatose und ihre Komplikationen. *Beitr. klin. Chir.*, 1901, **31**, 1-98.
7. ADRIAN (C.). — Ueber einen bemerkenswerthen Fall von Neurofibromatosis. *Wien. klin. Wschr.*, 1902, **15**, 813-819.
8. ÆGERTER (E. E.), SMITH (L. W.). — A case of diffuse neurofibromatosis involving the cranial, peripheral and sympathetic nerves, accompanied by tumor of the hypothalamus. *Am. J. Cancer*, 1937, **31**, 212-220.
9. AGNEESSENS. — Neurofibromatosis in nursling; unusual case. *Maandschrift voor Kindergeneeskunde*, 1950, **18**, 347-353. Analysé dans *Amer. J. Dis. Child.*, 1951, **82**, 99.
10. ALBRECHT (E.). — Ueber Hamartome. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 1904, **7**, 153.
11. ALEMA (G.), PANSINI (A.). — Sclerosi tuberosa e tumore cerebrale (contributo anatomo-clinico). *Riv. Neurol.*, 1954, **24**, 1-38.
12. ALLALOUF (J.). — Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée. Thèse médecine, Bordeaux, 1920, impr., 54 p.
13. ALLIEZ (J.). — Les troubles mentaux des phacomatoses. *LV^e Congrès des Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de langue française*, 1958.
14. ALZHEIMER. — Einiges über die anatomischen Grundlagen der Idiotie. *Zbl. Nervenhe. Psychiat.*, 1904, **27**, 497-505.

15. AMMERBACHER (W.). — Ueber Kleinhirnveränderungen bei tuberösen Sklerose und zentraler Neurofibromatose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1937, **107**, 113-141.
16. *Annotations.* — Phæochromocytome. *Lancet*, 1953, **1**, 988-989.
17. *Annotations.* — Muscular cirrhosis of the lung. *Brit. med. J.*, 1955, **2**, 898.
18. APERT (M.), ABRICOSSOFF (M^{me}). — Lymphangiome de la langue et du cou et malformations diverses chez un enfant atteint de neurofibromatose familiale. Malformations osseuses chez la mère et un frère. *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, 1930, **28**, 518-522.
19. ARRIGHI (F.). — Un cas de neurofibromatose de Recklinghausen. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1955, **62**, 114.
20. ARRIGHI (P.). — Adénomes sébacés symétriques blancs cliniquement du type Pringle, évoluant avec une sclérose tubéreuse à laquelle correspondent des calcifications intracrâniennes, des lésions de la langue et peut-être des lésions pulmonaires. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.*, 1956, **63**, 289-291.
21. ASKANAZY (M.). — Ueber multiple Neurofibrome in der Wand des Magendarmkanals. *Arch. path. anat. Inst. Tübingen*, 1899, Band II, Heft 3. Extrait dans *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1900, **11**, 54.
22. ASKANAZY (M.). — Ueber schwer erkennbare Neurofibromatosen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1913, **24**, 961-963.
23. AYRES (W. W.), DELANEY (A. J.), BACKER (M. H.). — Congenital neurofibromatous macroglossie associated in some cases with von Recklinghausen's disease. A case report and review of the literature. *Cancer*, 1952, **5**, 721-726.
24. AZZOLINI (G.), DAGNINI (G.). — Osservazioni istopatogenetiche nel morbo di Recklinghausen. *Arch. Patol. Clin. med.*, 1934, **13**, 439-466.
25. BABONNEIX (L.). — A propos de la sclérose tubéreuse. *Rev. neurol.* (Paris), 1918, **34** (2^e semestre), 17-20.
26. BABONNEIX (L.). — A propos de l'épiloïa. *Arch. Méd. Enf.*, 1928, **31**, 133-147.
27. BABONNEIX (L.). — Un cas de sclérose tubéreuse. *Encéphale*, 1911 (1^{er} semestre), **6**, 313-336.
28. BABONNEIX (L.). — Sur la sclérose tubéreuse. *Rev. neurol.* (Paris), 1939, **71**, 159-165.
29. BABONNEIX (L.), BRISSOT (M.), MISSET, DELSUC. — Maladie de Bourneville (sclérose tubéreuse) à caractère familial et congénital avec association de symptômes de neurofibromatose (maladie de Recklinghausen). *Ann. méd. psychol.*, 1936, **94**, 102-110.
30. BADEN (E.), PIERCE (H. E.), JACKSON (W. F.). — Multiple neurofibromatosis with oral lesions (review of the literature and report of a case). *Oral. Surg.*, 1955, **8**, 263-280.

31. BÆHR (C.). — Des anomalies congénitales. Etude à la Clinique obstétricale de Nancy de 1928 à 1950. Thèse médecine Nancy, 1951, dactyl., 232 p.
32. BALLIVET. — Deux cas de maladie de Recklinghausen. *Lyon méd.*, 1907, **109**, 567-570.
33. BALTISBERGER (W.). — Ein Fall von Rankenneurom in Mesenterium des Dünndarms. *Beitr. path. Anat.*, 1922, **70**, 459-473.
34. BANERJEE (D. N.), CHRISTELLER (E.). — Ueber die gastro-intestinalen und andere seltenere Lokalisationen der Neurofibromatosis (Morbus v. Recklinghausen). *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1926, **261**, 50-67.
35. BARBEAU (A.). — Le phéochromocytome. *Un. méd. Can.*, 1957, **86**, 1045-1081.
36. BARBÉ (A.), DELAY (J.). — La forme hydrocéphalique de la neurofibromatose de Recklinghausen. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 3^e série, 124-131.
37. BARRÉ (M^{me} D.). — Contribution à l'étude des neurinomes intrathoraciques. Thèse médecine, Paris, 1944, impr., 63 p.
38. BARTLETT (J. P.), ADAMS (W. E.). — Solitary primary neurogenic tumor of lung; report of case. *J. thorac. Surg.*, 1946, **15**, 251-260.
39. BASSOE (P.), APFELBACH (C. W.). — Glioma of the bulb and pons. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1925, **14**, 396-408.
40. BATCHELOR (T. M.), MAUN (Mark E.). — Congenital glycogenic tumors of the heart. *Arch. Path.* (Chicago), 1945, **39**, 67-73.
41. BAUMEL, MAS (P.), BALMES (J.). — Données d'endoscopie digestive (rectoscopie, gastroscopie) au cours d'une maladie de Recklinghausen à forme tumoro-pigmentaire, compliquée de cancer du rectum. *Montpellier méd.*, 1937, **12**, 111-112.
42. BAU-PRUSSAKOWA. — Ueber einen Fall von tuberöser Hirnsklerose mit Netzhautveränderungen und benignem Verlauf. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1933, **145**, 275-282.
43. BEAUDOUIN (D.). — L'angiomatose encéphalo-trigéminee. Thèse médecine Nancy, 1946, Imp. G. Thomas (Nancy), 107 p.
44. BEBIN (J.). — La enfermedad de Sturge-Weber Dimitri. *Rev. Neurol. Psiquiat. S. Paulo*, 1944, **7**, 432-510.
45. BECK (E.). — Zwei Fälle von Neurofibromatose mit Befallensein des Zentralnervensystems. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1939, **164**, 748-789.
46. BECK (R. E.), CASE HAMMOND (R.). — Renal and osseous manifestation of tuberous sclerosis; case report. *J. Urol.* (Baltimore), 1957, **77**, 578-582.
47. BELL (R.), PATTEE (C. J.). — Addison's disease associated with neurofibromatosis. *Canad. med. Ass. J.*, 1956, **75**, 415-417.

48. BENAKY. — Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié droite de la face et ptosis de l'oreille. *Ann. Derm. Syph.* (Paris), 1904, **5**, 977-982.
49. BERBLINGER (W.). — Kurze Bemerkung zu der Arbeit von A. Schuck über die Angiomatosis des Zentralnervensystems (Lindausche Krankheit). *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1928, **112**, 315-316.
50. BERBLINGER (W.). — Zur Auffassung von der sogenannten von Hipelschen Krankheit der Netzhaut (capilläres Hämangiom in verlängerten Mark). *Arch. f. Ophth.*, 1922, **110**, 395-413.
51. BERG (H.). — Ueber die klinische Diagnose der tuberösen Sklerose und ihre Beziehungen zur Neurofibromatosis. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1914, **25**, 229-252.
52. BERG (H.). — Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1913, **19** (1. Heft), 528-539.
53. BERG (G.), NORDENSKJÖLD (A.). — Pulmonary alterations in tuberous sclerosis. *Acta med. scand.*, 1946, **125**, 428-450.
54. BERG (G.), VEJLENS (G.). — Maladie kystique du poumon et sclérose tubéreuse du cerveau. *Acta paediat.* (Uppsala), 1939, **26**, 16-30.
55. BERG (G.), ZACHRISSON (C. G.). — Cystic lungs of rare origin. Tuberous sclerosis. *Acta radiol.* (Stockh.), 1941, **22**, 425-436.
56. BERGER (L.), VALLÉE (A.). — Les rhabdomyomes congénitaux du cœur. *Ann. Anat. path. méd.-chir.*, 1930, **7**, 797-811.
57. BERGOUIGNAN (M.), ARNE (L.). — A propos des anévrysmes des artères cérébrales associés à d'autres malformations. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1951, **51**, 529-535.
58. BERGGRÜN (E.). — Ein Fall von allgemeiner Neurofibromatose bei einem 11-jährigen Knaben. *Arch. Kinderheilk.*, 1897, **21**, 89-113.
59. BERGSTRAND (H.). — On Sturge-Weber's disease. *Internat. neurol. Congress*, London, 1935.
60. BERGSTRAND (H.). — On the classification of the hæmangiomatic tumours and malformations of the central nervous system. *Acta path. microbiol. scand.*, 1936, **26**, 89-95 (supplém.).
61. BERNARD. — Neurofibromatose. Malformations congénitales multiples. Pigmentation partielle. *Bull. méd.* (Paris), 1897, **11**, 146.
62. BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), NORMAND (M^{me}), LOAEC (Y.). — La maladie de Recklinghausen chez l'enfant. *Pédiatrie*, 1954, **9**, 717-728.
63. BESSERER (G.). — Ein ungewöhnlicher Rankenneurom im kleinen Becken der Frau. *Zbl. Gynäk.*, 1949, **71**, 254-259.
64. BETANCOURT (P. Inglesias), MARINELLO VIDAURETTA (Z.). — Sobre un caso de neurofibromatosis a forme cutaneo intestinal asociado a un carcinoide del intestino. *Arch. cuban. Cancer.*, 1944, **3**, 113-124.

65. BICKEL (G.), GOLDSCHLAG (H.). — Syndrome de Wolff-Parkinson-White et neurofibromatose cutanée. *Arch. Mal. Cœur*, 1956, **49**, 646-651.
66. BIELSCHOWSKY (M.). — Ueber tuberoöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. *Z. Neurol. Psychiat.*, 1914, **26**, 133-155.
67. BIELSCHOWSKY (M.). — Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberosen Sklerose. *J. Psychol. Neurol.* (Lpz), 1923, **30**, 167-200.
68. BIGELOW (N. H.). — The association of polycystic kidneys with intracranial aneurysms and other related disorders. *Amer. J. med. Sci.*, 1953, **225**, 485-494.
69. BILLY (J.). — Contribution à l'étude de la sclérose de Bourneville. Thèse médecine, Toulouse, 1955, impr., 72 p.
70. BILLOW (B. W.). — Von Recklinghausen's neurofibromatosis. A case of hepatomegaly and splenomegaly. *Amer. J. Surg.*, 1943, **61**, 128-131.
71. BINI (G.). — Le malformazioni vasali dell' encefalo come reperto di amartosi sistematiche. *Arch. « De Vecchi » Anat. patol.*, 1945, **7**, 451-468.
72. BIRD (A. V.), KRYNAUW (R. A.). — Lindau's disease in a south african family. *Brit. J. Surg.*, 1953, **40**, 433-437.
73. BLUM (J. D.), MUTRUX (S.). — La maladie de Sturge-Weber-Krabbe (angiomatose encéphalo-trigémينية) ; considérations sur ses formes complètes et incomplètes, à propos de deux cas. *Ophtalmologica* (Basel), 1949, **118**, 781-795.
74. BLUMENTHAL (O.). — Ueber einen durch Neurofibrom bedingten Fall von Pylorusstenose bei Morbus Recklinghausen. *Chirurg.*, 1950, **21**, 313-314.
75. BOBROFF (A.). — Fibro-neuroma plexiforme ; lymphangiectasia colli et macroglossia. *Laitop. khirurg. Obsh. v. Mosk.*, 1896, **15**, 62.
76. Böck (K.). — Ein Beitrag zur Neurofibromatose des Magens. *Fortschr. Röntgenstr.*, 1950, **73**, 101-102.
77. BOCKUS (H. L.). — Gastro-enterology. W. B. Saunders Company, 1949, vol. **1**, 689.
78. BOEMKE. — Neurofibromatosis des Mesokolons. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1951, **88**, 136-137.
79. BOGAERT (L. VAN). — Situation actuelle sur la question des angiomatoses neuro-cutanées. *Scalpel* (Brux.), 1933, **86**, 209-214.
80. BOGAERT (L. VAN). — Sclérose tubéreuse et spongioblastome multiforme. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 802-808.
81. BOGAERT (L. VAN). — Les dysplasies neuro-ecto-dermiques congénitales. *Rev. neurol.* (Paris), 1935, **63**, 353-398.
82. BOGAERT (L. VAN). — Angiome du strié et malformations viscérales multiples. *Rev. neurol.* (Paris), 1939, **71**, 734-737.

83. BOGAERT (L. VAN). — Les dysplasies à tendance blastomateuse. *Traité de Médecine*. Masson, éd., 1949, t. xvi, 77-107.
84. BOGAERT (L. VAN). — Pathologie des angiomatoses. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1950, **50**, 525-610.
85. BOGAERT (L. VAN), SCHERER (H.). — Hémangiomatose familiale de Rendu-Osler et cirrhose hépatique. *Ann. Méd.*, 1935, **38**, 290-300.
- 85 b. BOGAERT (L. VAN), PAILLAS (J. E.), BÉRARD-BADIER (M^{me}), PAYAN (H.). — Etude sur la sclérose tubéreuse de Bourneville à forme cérébelleuse. *Rev. neurol.*, 1958, **98**, 673-689.
86. BÖHM (F.). — Ein Beitrag zur tuberösen Sklerose. *Prag. med. Wschr.*, 1913, **38**, 329-333 et 350-353.
87. BÖHRINGER (H. B.). — Neurofibromatosis mit maligner Entartung ; Beitrag zur Differentialdiagnose der Neurofibromatosis und der hypertrophischen Neuritis. Dissert. inaug., Bâle, 1946, impr.
88. BOLSI (D.), BENEDETTI (E. DE). — Un caso di sclerosi tuberosa (contributo clinico ed anatomo-patologica). *Rass. studi psychiat.*, 1930, **19**, 553-583.
89. BONA. — Blasenherd bei allgemeiner Neurofibromatose. Cité in *Zbl. Haut- u. Geschlkr.*, 1929, **31**, 273.
90. BONFIGLI (R.). — Ueber tuberöse Sklerose. *Mshr. Psychiat. Neurol.*, 1910, **27**, 395-414.
91. BONNET (P.), PAUFIQUE (L.), GIRARD (P. F.). — L'angiomatose de la rétine (maladie de von Hippel), associée à l'angiomatose du système nerveux (maladie de Lindau). *J. Méd. Lyon*, 1943, **24**, 297-324.
92. BONOME (A.). — Sulla sclerosi cerebrale primitiva durante lo sviluppo e suoi rapporti coi rabdomiomi del cuore. *Atti r. Ist. Veneto di sc., lett. ed arti* (Venezia), 1902-1903, série 8, **5**, partie 2, 205-251.
93. BONORINO (C.), UDAONDO, SANGUINETTI (L. V.). — *Arch. argent. Enferm. Apar. dig.*, 1925, **1**, 635.
94. BORBERG (A.). — Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. *Acta psychiatrica et neurologica*, 1951, supplément **71**. E. Munksgaard, Copenhagen, 239 p.
95. BORREMANS (P.). — Neurofibromatose généralisée chez un hérédo-syphilitique. Compression hypophysaire par une vésicule infundibulaire. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*, 32^e session, 23-28 juillet 1928.
96. BORREMANS (P.), DYCKMANS, BOGAERT (VAN). — Etudes cliniques, généalogiques et histopathologiques sur les formes hérédo-familiales de la sclérose tubéreuse. La famille J. . . . (1931). *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 713-746.
97. BOUCHER (R.). — Considérations générales sur la maladie de Recklinghausen. *Gaz. méd. France*, 1932, **38**, 396-405.
98. BOUDET (E.). — Contribution à l'étude du fibroma molluscum. Thèse médecine, Paris, 1884, n° 56, impr., 102 p.

99. BOURCY (P.), LAIGNEL-LAVASTINE. — Autopsie d'un cas de maladie de Recklinghausen. *Rev. Médecine*, 1907, **27**, 1067-1089.
100. BOURCY, LAIGNEL-LAVASTINE. — Autopsie d'un cas de maladie de Recklinghausen. *Presse méd.*, 1905, **13**, 37.
101. BOURNEVILLE. — Contribution à l'étude de l'idiotie. *Arch. Neurol.* (Paris), 1880-1881, **1**, 69-91.
102. BOURNEVILLE. — Idiotie et épilepsie symptomatiques de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. *Arch. Neurol.* (Paris), 1900, **10**, 29-39.
103. BOURNEVILLE. — Sclérose cérébrale hypertrophique ou tubéreuse, compliquée de méningite. *Prog. méd.* (Paris), 1896, **3**, 129-134.
104. BOURNEVILLE, BONNAIRE. — Sclérose tubéreuse ou hypertrophique des circonvolutions. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1881, **56**, 545-552.
105. BOURNEVILLE, BONNAIRE. — Idiotie complète ; vertiges et accès épileptiques ; rougeole ; bronchopneumonie consécutive ; sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Bull. Soc. anat. Paris*, 1881, **56**, 180-185.
106. BOURNEVILLE, BONNAIRE. — Sclérose tubéreuse ou hypertrophique des circonvolutions. Idiotie complète. *Progr. méd.* (Paris), 1881, **9**, 1007-1009.
107. BOURNEVILLE, BRISSAUD (E.). — Contribution à l'étude de l'idiotie. *Arch. Neurol.* (Paris), 1880, **1**, 391-412.
108. BOUWDIJK-BASTIAANSE (F. S. VAN). — Recherches cliniques et histologiques sur une forme familiale de sclérose tubéreuse. *J. belge Neurol. Psych.*, 1933, **33**, 697-712.
109. BRALEY (A. E.). — Medullated corneal nerves and plexiform neuroma associated with pheochromocytome. *Trans. Amer. Ophthal. Soc.*, 1954, **52**, 189-197.
110. BRADY (L.), WAYBURN (G.). — Liposarcoma of the kidney. *Urol. cutan. Rev.*, 1951, **55**, 741-744.
111. BRANCA (A.). — Neurofibromatose intestinale. *Bull. Soc. Anat. Paris*, 1897, **72**, 166-173.
112. BRANCA. — Neurofibromatose intestinale. *Gaz. hebd. Méd.*, 1896, **105**, 1250.
113. BRANDT (R.). — Zur Frage der Angiomatosis retinæ. v. Graefes *Arch. Ophthal.*, 1921, **106**, 127-165.
114. BREIDERHOFF (F. H.). — Neurofibromatose des Magendarmtrakts. *Inaug. Diss.*, Bonn, 1923.
115. BREMER (J. L.). — Congenital anomalies of the viscera. Their embryological basis. Harvard University Press (Cambridge), 1957.
116. BRENNER (F.), KONZETT (H.), NAGL (F.). — Ueber ein Phäochromozytom der Nebenniere. *Münch. med. Wschr.*, 1938, **85**, 914-916.
117. BRIHAYE (J.), TOPPET (N.). — Reins polykystiques et anévrysmes cérébraux. A propos de 3 cas personnels. *Acta clin. belg.*, 1957, **12**, 462-476.

118. BROCHER (J. E. W.), FROMMEL (E.). — Péri-artérite noueuse en voie de guérison, associée à une neurofibromatose familiale. Documents cliniques et histologiques. *Ann. Méd. Paris*, 1928, **23**, 265-276.
119. BRÜCHANOW (N.). — Zur Kenntniss der primären Nebennierengeschwülste. *Z. Heilk.*, 1899, **20**, 39-73.
120. BRÜCKNER (O.). — Ueber multiple, tuberöse Sklerose der Hirnrinde. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Idiotie. *Arch. Psychiat. Nervenheilk.*, 1882, **12**, 550-563.
121. BRUNS (P.). — Das Ranken-Neurom. *Arch. path. Anat.*, 1870, **50**, 80-86.
122. BRUSHFIELD (T.), WYATT (W.). — Epiloia. *Brit. J. Child. Dis.*, 1926, **22**, 178-185; *Id.*, 1926, **22**, 254-264.
123. BRUWER (A. J.), KIERLAND (R. R.), SCHMIDT (H. W.). — Pulmonary tuberous sclerosis; report of a case. *Amer. J. Röntgenol.*, 1956, **75**, 748-750.
124. BUCAILLE (M.). — Les localisations intrathoraciques de la maladie de Recklinghausen. Thèse médecine, Paris 1945, dactyl., 65 p.
125. BUDENZ (G. C.). — Tuberous sclerosis, a neurocutaneous syndrome. Report of a case. *Radiology*, 1950, **55**, 522-526.
126. BUNDSCHUH (E.). — Ein weiterer Fall von tuberöser Sklerose des Gehirns mit Tumoren der Dura mater, des Herzens und der Nieren. *Beitr. path. Anat.*, 1912, **54**, 278-331.
127. BURGDORF (K.). — Neurofibromatose mit Befall des Oesophagus und Kehlkopf. *Arch. Ohr- Nas- u. Kehlk.-Heilk.*, 1954, **166**, 55-58.
128. BUSCH (N.). — Morbus Pringle. Subunguale Fibromatose. Papillomatosis cutis et mucosæ. Molluscum pendulum. *Derm. Z.*, 1931, **62**, 8-14.
129. BYCHOWSKI (Z.). — Zur Klinik der Sclerosis tuberosa. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1931, **120**, 304-313.
130. BYRNES (R. L.), BOELLAARD (J. W.). — Renal agenesis and meningo-cerebral angiomatosis. *Arch. Path.* (Chicago), 1958, **66**, 23-31.
131. CABOT. — Case records of the Massachusetts General Hospital. Tracy B. Mallory, editor. Case 22.382. Presentation of case. *New Engl. J. Med.*, 1936, **215**, 558-560.
132. CAGNETTO (G.). — Contributo allo studio dei rabdomiomi del cuore. *Arch. Sci. med.*, 1903, **27**, 33-79.
133. CAHILL (G. F.), MELICOW (M. M.), DUPONT-GUERRY. — The renal lesions in von Hippel-Lindau's disease. *Trans. Amer. Ass. gen.-urin. Surg.*, 1942, **35**, 271-281.
134. CAHILL (G. F.), MONTEITH (J. C.). — The use of dibenamine and norepinephrine in the operative treatment of pheochromocytoma. Report of two cases. *New Engl. J. Med.*, 1951, **244**, 657-661.
135. CAMPBELL (A. W.). — Cerebral sclerosis. *Brain*, 1906, **28**, 367-437.

136. CANNEY (R. L.). — Neurogenic tumors of the stomach. *Brit. J. Surg.*, 1948, **36**, 139-147.
137. CARES (R. M.). — The tuberous sclerosis complex. *J. Neuropath.*, 1958, **17**, 247-254.
138. CAROL (W. L. L.), HEUSDEN (J. C. VAN). — Beitrag zur Kenntnis des Morbus Bourneville-Pringle und der Recklinghausenschen Neurofibromatosis. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)*, 1937, **175**, 1-38.
139. CARON (P.). — Contribution à l'étude clinique de la sclérose tubéreuse. Thèse médecine, Paris, 1939, impr., 139 p.
140. CARONI (M.). — Ueber einen Fall von Neurofibromatosis Recklinghausen mit Lymphosarkom. Dissertation inaugurale, Zürich, 1941, impr.
141. CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.), GERVOIS (M.). — Formes anatomo-cliniques de la neurofibromatose. *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1936, **109**, 533-537.
142. CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.), GERVOIS (M.). — La neurofibromatose de Recklinghausen. *Echo. méd. Nord*, 1936, **6**, 129-178.
143. CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.), GERVOIS (M.), DUPRET (R.). — La gliofibromatose de Recklinghausen. G. Doin et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1938, 152 p.
144. CARRINGTON (G. L.), BULLITT (J. B.). — Hemorrhage in a case of von Recklinghausen's disease. *J. Amer. med. Assoc.*, 1926/2, **87**, 166-167.
145. CASANOVA (P.). — A propos d'un cas de dégénérescence sarcomateuse avec métastases osseuses dans une maladie de Recklinghausen nerveuse. Thèse médecine Paris, 1954, impr., 49 p.
146. CASIELLO (A.). — Neurofibromatosis de Recklinghausen. *Rev. Méd. latino-am.*, 1938, **23**, 421 et 551.
147. CASSÉ (C.). — Contribution à l'étude de l'angiomatose du système nerveux central (maladie de Lindau). Thèse médecine, Alger, 1942, impr., 144 p.
148. CESARIS-DEMEL (A.). — Di un caso di raddomioma multiplo del cuore. *Arch. Sci. med.*, 1895, **19**, 139-157.
149. CESTAN (R.). — La neurofibro-sarcomatose. *Rev. neurol. (Paris)*, 1903, **11**, 745-751.
150. CHALKLEY (T.), BRUCE (J. W.). — Neurofibromatose of the colon, small intestine and mesentery in a child. *Amer. J. Dis. Child.*, 1942, **64**, 888-894.
151. CHALKLEY (T. S.), BRUCE (J. W.). — Neurofibromatosis of the bladder in a nine-year-old boy. *J. Pediat.*, 1942, **20**, 632-636.
152. CHARDON (E.), RAVIART (G.). — Vingt et un cas d'idiotie avec autopsie. *Echo méd. Nord*, 1905, **9**, 590-598.
153. CHARLEUX (J.). — Les manifestations palpébrales et orbitaires de la neurofibromatose de Recklinghausen. Thèse médecine, Lyon, 1957, impr., 139 p.

154. CHAUFFARD (A.). — Dermo-fibromatose pigmentaire (ou neurofibromatose généralisée). Mort par adénome des capsules surrénales et du pancréas. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1896, **13**, 777-784 ; *Gaz. Hôp. (Paris)*, 1896, 1385-1387 et 1407-1408.
155. CHIALE (G. F.). — Contributo allo studio del Morbo di Recklinghausen. *G. ital. Derm. Sif.*, 1936, **14**, 1-26.
156. CHIC (M.). — Contribution à l'étude de la maladie de Sturge-Weber. Thèse médecine, Paris, 1956, dactyl., 41 p.
157. CHINAGLIA (A.). — Contributo allo studio della neurofibromatosi cutanea nei rapporti con lesioni ossee. Calcemia. Turbe endocrina. *Arch. ital. Chir.*, 1936, **43**, 1-19.
158. CHRISTOPHE (L.). — Neurofibromatose viscérale. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 797-801.
159. CLARK (D. H.), LUMBERTON, MATHEWS (W. R.). — Simultaneous occurrence of von Recklinghausen's neurofibromatosis and osteitis fibrosa cystica. Report of a case showing both diseases in addition to liposarcoma. *Surgery*, 1953, **33**, 434-443.
160. CLARK (G. F.), WAKEFIELD (E. G.). — Cardiovascular disease as a complication of generalized neurofibromatosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 1926, **15**, 806-814. Analysé dans *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1927, **45**, 110-111.
161. COHEN (M. M.). — Un cas de dégénérescence maligne de la maladie de Recklinghausen. Thèse médecine, Lausanne, 1935, impr.
162. COLLEDGE (L.). — Two tumours of the peripheral nerves. 1) Neurofibroma of the pharynx in the course of von Recklinghausen's disease. *J. Laryng.*, 1930, **45**, 409-410.
- 162 b. COLLIER (W. T.). — Two cases of Lindau's disease. *Brit. med. J.*, 1931, **2**, 144-145.
163. COLLINS (J. D.). — Neurofibroma of the small intestine. Report of a case. *Ann. Surg.*, 1944, **119**, 362-371.
164. CONOS (B.), ARCHÉLAOS (S.). — Un cas de maladie de Recklinghausen. Ulcères gastriques. Cavernome du foie (de Constantinople). *Rev. Neurol. (Paris)*, 1931, **38**, 78-82.
165. CONTZEN H.). — Neurofibromatosis des Mesocolons (Beitrag zur Differentialdiagnose der Bauchtumoren). *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1952, **185**, 54-61.
166. COOK (L. K.), MEYER (A.). — Unusual size of intraventricular spongioblastoma in a case of tuberous sclerosis. *J. Neurol. Psychopath.*, 1934-1935, **15**, 320-328.
167. COOKE (A. B.). — A unique case : molluscum fibrosum of the rectum in a patient with the typical skin lesion. *Amer. Med.*, 1903, **6**, 818-820.
168. CORCOS (A.), STA-M'RAD (A.), CORCOS (V.), GORDEEF (M^{me}), CORCOS-ZARKA (S.). — Syndrome de décérébration dans un cas de sclérose tubéreuse de Bourneville avec rhabdomyomes cardiaques et adénomes cérébraux. *Arch. franç. Pédiat.*, 1956, **13**, 999-1001.
169. CORNIL (L.), KISSEL (P.). — Macrogénitosomie. Arriération mongoloïde. Adénomes sébacés du visage. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1930, **1**, 86-88.

170. CORNIL (L.), KISSEL (P.), BEAU, ALLIEZ (J.). — Formes généralisées et dissociées de la maladie de Recklinghausen. Neuro-ectodermatose. Essai de synthèse de différents types de tumeurs du système nerveux. *Presse méd.*, 1933, **41**, 2077-2079.
171. COURMONT (P.), CADE (A.). — Maladie de Recklinghausen et tumeur du cervelet. *Lyon méd.*, 1908, **111**, 3-13.
172. COURTY (L.), CRINQUETTE (J.), GOULLIAUD (M^{re} M.). — Association de neurinomes malins intrapulmonaire et intercostal chez une femme ayant présenté plusieurs neurinomes bénins récidivants du nerf radial. *J. Sci. méd. Lille*, 1957, **75**, 267-272.
173. COUTURE (H.). — Sur un cas de sclérose tuberculeuse de Bourneville. Thèse médecine, Lyon, 1944, impr., 62 p.
174. CREUTZFELDT. — Zur Frage des tuberösen Sklerose. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1932, **62**, 396-399.
175. CREYX, LENG-LÉVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J.), SERRES (A.). — La maladie de von Hippel-Lindau (angiomatose rétino-cérébelleuse). *J. Méd. Bordeaux*, 1953, **130**, 13-21.
176. CRITCHLEY (Mc D.), EARL (C. J. C.). — Tuberosc sclerosis and allied conditions. *Brain*, 1932, **55**, 311-346.
177. CROME (L.). — Epiloia and endocardial fibro-elastosis. *Arch. Dis. Child.*, 1954, **29**, 136-143.
178. CROUZON (O.), BLONDEL, KENSIGER. — Maladie de Recklinghausen familiale et sarcomatose associée. *Rev. neurol. (Paris)*, 1925, **32**, 91-93.
179. CROUZON (O.), CHRISTOPHE (J.), GAUCHER (M.). — L'angiomatose encéphalo-trigémينية (association d'angiomes cérébraux et de nævi vasculaires de la face). *Monde méd.*, 1933, **43**, 909-913.
180. CROWE (F. W.), SCHULL (W. J.), NEEL (J. V.). — A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Ch. Thomas, publisher, 1956, Springfield (Illinois, U. S. A.).
181. CULLÈRE. — Cas d'idiotie avec hypertrophie du cerveau. *Arch. Neurol. (Paris)*, 1887, **13**, 53-62.
182. CZERMAK (W.). — Pathologisch-anatomischer Befund bei der von E. von Hippel beschriebenen sehr seltenen Netzhauterkrankung. *Ber. ophthal. Ges. Heidelberg*, 1905-1906, p. 184 et 335.
183. DAGONET (J.). — Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren des Menschen. *Z. Heilk.*, 1885, **6**, 1-25.
184. DAVIS (A. H.). — Neurofibroma of the pharynx associated with von Recklinghausen's disease. *Amer. J. Path.*, 1935, **11**, 1001-1006.
185. DAVIS (F. W. Jr), HULL (J. G.), VARDELL (J. C.). — Pheochromocytoma with neurofibromatosis. *Amer. J. Med.*, 1950, **8**, 131-135.
186. DAVISON (C.), BLOCK (S.), DYKE (C. G.). — Retinal and central nervous hemangioblastomatosis with visceral changes (von Hippel-Lindau's disease). *Bull. Neurol. Inst. New-York*, 1936, **5**, 72-93.
187. DAWSON (J.). — Pulmonary tuberous sclerosis and its relationship to other forms of the disease. *Quart. J. Med.*, 1954, **23**, 113-145.

188. DEBRÉ (R.), THIEFFRY (S.), MOZZICONACCI (P.), BARGETON (E.), RAMADE (J.). — La sclérose tubéreuse de Bourneville chez le nourrisson et le petit enfant. *Arch. franç. Pédiat.*, 1952, **9**, 342-382.
189. DECHAUME (J.), GIRARD (P. F.), KOHLER (C.), THÉVENIN (L.). — La sclérose tubéreuse de Bourneville et sa place dans les cadres de la pathologie générale. *J. Méd. Lyon*, 1944, **25**, 565-582.
190. DEJEAN (C.), HERVOUËT (F.), LEPLAT (G.). — L'embryologie de l'œil et sa tératologie. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1958.
191. DELATTRE (M^{me} G.). — Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe (revue d'ensemble et rapport d'un cas). Thèse médecine, Paris, 1957, dactyl., 50 p.
192. DELFINO (E.). — Macroglossia congenita neurofibromatosa. *Arch. Sci. med.*, 1905, **29**, 34-48.
193. DELMAS-MARSALET (P.), LAFON (J.), FAURE. — Etudes sur les phacomatoses. *J. Méd. Bordeaux*. 1939 (2^e semestre), **116**, 295-310, 334-342.
194. DEVIC, BUSSY. — Un cas de polypose adénomateuse généralisée à tout l'intestin. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1912, **6**, 278-289.
195. DICKERSON (W. W.). — Characteristic roentgenographic changes associated with tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1945, **53**, 199-204.
196. DICKERSON (W. W.). — Familial occurrence of tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1951, **65**, 683-702.
197. DIMITRI (V.). — Tumor cerebral congenito (angioma cavernosum). *Rev. Assoc. med. argent.*, 1923, **36**, 63-71.
198. DIVELEY (W.), DANIEL (R. A. Jr). — Primary solitary neurogenic tumors of the lung. *J. thorac. Surg.*, 1951, **21**, 194-201.
199. DIVRY, EVRARD. — Un cas de sclérose tubéreuse. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 688-696.
200. DOLLFUS (M. A.), THIÉBAUT (F.), DAUM (S.), WOLINETZ (E.). — Sclérose tubéreuse de Bourneville. *Presse méd.*, 1947, **55**, 380.
201. DONNEL (Mc C. H.). — Neurofibromatosis of bladder and prostate. *Amer. J. Surg.*, 1936, **34**, 90-93.
202. DU BOIS (C.). — A propos d'un cas de maladie de Recklinghausen familiale avec tumeurs majeures. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1917, **37**, 93-104.
203. DUBOIS (P.). — La forme intra-thoracique de la maladie de Recklinghausen (neurinome intra-thoracique). Thèse médecine, Paris, 1935, impr., 81 p.
204. DUBREUIL (G.). — Embryologie humaine. Vigot frères, éditeurs, 1947, Paris.
205. DUPRET (R.). — La gliofibromatose de Recklinghausen. Thèse médecine, Lille, 1938, impr., 152 p.
206. DURAS (F. P.). — Cardiac manifestations in a case of tuberous sclerosis. *Brit. Heart J.*, 1945, **7**, 37-40.

207. DUREUX (J.-B.). — Le problème des malformations associées. Les génopathies et embryopathies neuro-ophtalmiques. Leur incidence au cours des malformations du squelette cranio-facial. Thèse médecine, Nancy, 1955, dactyl., 408 p.
208. DURRIEU DE MADRON (A.). — Contribution clinique à l'étude de la maladie de Recklinghausen (neurofibromatose). Thèse médecine, Montpellier, 1936, impr., 52 p.
209. DUWÈ (G.), BOGAERT (L. VAN). — Adénomes sébacés du type Pringle avec fibromatose cutanée dans une famille atteinte de sclérose tubéreuse. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 749-751.
210. EERLAND (L. D.). — Teilweiser Riesenwuchs der Appendix mit Bildung einer Mukocele auf dem Boden von Neurofibromatosis. *Zbl. Chir.*, 1940, **67**, 724-727.
211. ELLMAN (P.), PRICE (L. W.). — Mediastinal neurofibromatosis with report of a case showing multicentric malignant metaplasia. *Brit. J. Tuberc.*, 1954, **48**, 155-160.
212. ENGEL (S.), NEWNS (G. H.). — Observations on musculature of lung in children. *J. Path. Bact.*, 1939, **49**, 381-392.
213. ENGLISH (D. A.). — Tuberous sclerosis. Report of case. *Arch. Pediat.*, 1949, **66**, 24-29.
214. EVEN (R.), SORS (C.). — Neurolipomatose d'Alsberg et neurofibromatose de Recklinghausen. *Presse méd.*, 1955, **63**, 610-614.
215. EWING (J.). — Neoplastic diseases. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1919, et 1928. p. 170.
216. FABING (H.). — Tuberous sclerosis with epilepsy (epiloia) in identical twins. *Brain*, 1934, **57**, 227-238.
217. FABRE (J.), BUISSOU (H.). — Neurofibromatose de Recklinghausen à localisation pulmonaire et cérébrale. Société anatomique de Paris (section d'anatomie pathologique, séance du 4 avril 1957). *Bull. Soc. anat. Paris*.
218. FALKOWSKI (A. VON). — Ueber eigenartige mesenchymale Hämartome in Leber und Milz neben multiplen eruptiven Angiomen der Haut bei einem Säugling. *Beitr. path. Anat.*, 1913-1914, **57**, 385-414.
219. FARBER (S.). — Congenital rhabdomyoma of the heart. *Amer. J. Path.*, 1931, **7**, 105-130.
220. FATTOVICH (G.). — Sclerosi tuberosa e tumore cerebrale. *Rass. Studi psychiat.*, 1947, **36**, 1-22.
221. FEDOROFF (H.), BOGORAD (F.). — Zur Klinik der Angiome des Grosshirns. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1925, **94**, 497-506.
222. FEGELER (F.), NOWAKOWSKI (H.). — Morbus Recklinghausen mit Dermatolysis (Alibert), Kleinwuchs und Ovarialaplasie (Turner Syndrome). *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1952, **168**, 427-440.
223. FEINDEL (E.). — Sur quatre cas de neurofibromatose généralisée. Thèse médecine, Paris, 1896. impr., 76 p.

224. FERITZ (H.). — Ein Beitrag zur Histopathologie der tuberösen Sklerose. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1930, **278**, 690-769.
225. FERIZ (H.). — Neurofibromatosis und Sarkom. *Dtsch. Z. Chir.*, 1925, **191**, 372-380.
226. FERRARO (A.), DOOLITTLE (G. J.). — Tuberous sclerosis (diffuse neurospangiomatosis). *Psychiat. Quart.*, 1936, **10**, 365-416.
227. FEYRTER (F.). — Ueber Neurome und Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magendarmschlauch. *Wien. med. Wschr.*, 1948, **98**, 287-290.
228. FEYRTER (F.). — Ueber die vasculäre Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magendarmschlauch. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1949, **317**, 221-265.
229. FIGI (F. A.), STARK (D. B.). — Neurofibroma of larynx. Presentation of 5 cases. *Laryngoscope* (Saint-Louis), 1953, **63**, 652-659.
230. FISCHER (W.). — Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose. *Beitr. path. Anat.*, 1911, **50**, 235-282.
231. FISCHER (W.). — Zur Diagnose und Kenntnis der tuberösen Hirnsklerose. *Z. ges. inn. Med.*, 1948, **3**, 269-272.
232. FISCHER (W.). — Ueber die Tumoren bei der tuberösen Hirnsklerose. *Zbl. allg. Path. Anat.*, 1954, **92**, 241-249.
233. FISH (G. W.), LAUGHLIN (Mc W. L.). — Liposarcoma of kidney : report of a case presenting an unusual syndrome. *J. Urol.* (Baltimore), 1946, **55**, 28-35.
234. FOERSTER (O.), GAGEL (O.). — Ein Fall von Recklinghausenscher Krankheit mit fünf nebeneinander bestehenden verschiedenartigen Tumorbildungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1932, **138**, 339-360.
235. FOWLER (J. S.), DICKSON (W. E. C.). — Tuberous (tubero) sclerosis. *Quart. J. Med.*, 1910, **4**, 43-54.
236. FOWLER (J. S.), DICKSON (W. E. C.). — Tuberoze sclerosis. *Lancet*, 1910, vol. I, **88**, 1351.
237. FRAENKEL (K.). — Zur Pathogenese der Gehirncysten. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1921, **230**, 479-499.
238. FRANÇOIS (J.). — Angiomatose rétinocérébello-viscérale de von Hippel-Lindau. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1951, **51**, 521-528.
239. FRANÇOIS (J.). — L'hérédité en ophtalmologie. *Bull. Soc. belge ophtal.*, 1958, fasc. **1**, n° 118.
240. FREEMAN (W.). — Tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1922, **8**, 614-629.
241. FRIEDRICH (H.), STIEHLER (H.). — Ein Hämangio-endotheliom der medulla oblongata. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1922, **73**, 158-171.
242. FROUG (C.). — Liposarcoma of the kidney : review of the literature and case report. *J. Urol.* (Baltimore), 1941, **45**, 290-295.

243. FRUHHINSHOLZ, LOUYOT (J.), RICHON (J.). — Neurofibromatose généralisée (maladie de Recklinghausen) et gestation. *Presse méd.*, 1935, **43**, 1449-1452.
244. FRUHLING (L.), BLUM (F.), SCHWACHTGEN (F.). — Les tumeurs nerveuses primitives dysembryoplasiques du rein (à propos de 3 cas). *Presse méd.*, 1954, **62**, 977-978.
245. FUCHS (E.). — Anevrysma arteriovenosum retinae. *Arch. Augenheilk.*, 1882, **11**, 440.
246. FUJITA, NOBORU, MATANO (I.). — Ein Fall von Mischgeschwulst der Niere mit tuberöser Hirnsklerose. *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1929. Analysé dans *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1929, **53**, 822.
247. FURET. — Molluscum pendulum de l'amygdale. *Ann. Mal. Oreille-Larynx*, 1897, **23**, 604.
248. GALGANI (A.). — La maladie de Recklinghausen (à propos d'un cas). Thèse médecine, Bordeaux, 1953, impr., 41 p.
249. GALY (P.), DELARUE (J.). — Etude anatomique, classification, origine et histogénèse des « kystes aériens » du poumon. *J. franç. Méd. Chir. thorac.*, 1951, **5**, 519-546.
250. GARCIN (R.), RENARD (G.), HUGUET (M^{lle} S.), CARON (P.). — Sur un cas héréditaire de sclérose tubéreuse de Bourneville, adénomes sébacés, crises convulsives, phacomatose rétinienne, calcifications intra-cérébrales, tumeurs péri-unguéales de Koenen. *Rev. neurol.* (Paris), 1939, **71**, 62-69.
251. GARCIN (R.). — Sclérose tubéreuse de Bourneville. *J. brasil. Psychiat.*, 1953, **2**, 348-385.
252. GARRÉ (C.). — Ueber sekundär maligne Neurome. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1892, **9**, 465-495.
253. GAVAZZENI (S.). — Un caso di sclerosi tuberosa ipertrofica della corteccia cerebrale con idiozia. *Arch. Sci. med.*, 1902, **26**, 185-209.
254. GEHRT (B.). — Beitrag zur Klinik der kindlichen Neurofibromatose (von Recklinghausen). *Mschr. Kinderheilk.*, 1954, **102**, 278-280.
255. GENERSICH (A.). — Multiple neurome. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1870, **49**, 15-50.
256. GERHARDT (C.). — Zur Diagnostik multipler Neurombildung. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1878, **21**, 268-289.
257. GESCHICKTER (C. F.). — Tumors of the digestive tract. *Amer. J. Cancer*, 1935, **25**, 130-161.
258. GEYER (A.), BENELLI (C.), LOUBET (R.). — Neurofibromatose de Recklinghausen à détermination cutanée prédominante. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, **131**, 32-38.
259. GIBBS (N. M.), TAYLOR (M.), YOUNG (A.). — Von Recklinghausen's disease in the larynx and trachea of an infant. *J. Laryng.*, 1957, **71**, 626-630.
260. GILIBERTI (P.). — Su due casi di neurofibromatosi di Recklinghausen. *Riv. Neurol.*, 1940, **13**, 1-24.

261. GILLESPIE (H. W.). — Neuro-epithelioma of the stomach. *Brit. J. Radiol.*, 1947, **20**, 433-435.
262. GIRARD (P.), ORSINI (A.), LOUCHET (E.), CASTERET (P.). — Deux cas de sclérose tubéreuse de Bourneville. Journées pédiatriques de Montpellier (4 juin 1957). Analyse dans *Presse méd.*, 1957, **65**, 1316.
263. GIRARD (P. F.), GUINET (P.). — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la maladie polykystique congénitale. Pathogénie du rein polykystique. *J. Méd. Lyon*, 1943, **24**, 109-120.
264. GLOBUS (J. H.), STRAUSS (I.). — Spongioblastoma multiforme, a primary malignant form of brain neoplasm : its clinical and anatomic features. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1925, **14**, 139-191.
265. GLUSHIEN (A. S.), MANSUY (M. M.), LITTMAN (D. S.). — Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes. *Amer. J. Med.*, 1953, **14**, 318-327.
266. GOLDZIEHER (W.). — Ueber einen bisher noch nicht bekannten Augenspiegelbefund. *Zbl. prakt. Augenheilk.*, 1899, **23**, 65.
267. GOLM (G.), CHRISTELLER (E.). — Gastro-intestinale und andere seltene Lokalisationen der Neurofibromatose. *Med. Klin.*, 1926, **22**, 1188-1190.
268. GOMPERTZ (M. L.), GOURLEY (R. D.). — Follow-up observations on patients with upper gastro-intestinal hemorrhage of undetermined etiology. *Gastro-enterology*, 1957, **32**, 528-533.
269. GOOD (C. K.), GARB (J.). — Symmetric nevi of face, tuberous sclerosis, epilepsy and fibromatous growth on scalp. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago), 1943, **47**, 197-215.
270. GOSSET (A.), BERTRAND (I.), LOEWY (G.). — Tumeurs pédiculées de l'estomac, dites « sarcomes ». *J. Chir.* (Paris), 1924, **23**, 577-612.
271. GRAUL (E. H.). — Die Subumtion von Morbus Sturge-Weber, Morbus Klippel-Trenaunay und Morbus Parkes-Weber unter der Bezeichnung « ekto-neurodermale Hamartome ». *Hautarzt*, 1953, **4**, 510-514.
272. GREENE (L. F.), ROSENTHAL (M. H.). — Multiple hypernephromas of the kidney in association with Lindau's disease. *New Engl. J. Med.*, 1951, **244**, 633-634.
273. GREENFIELD (J. G.). — Neuropathology. Edward Arnold Ltd, publishers, London, 1958.
274. GRETENER (H.). — Ueber einen Fall von Paragangliom der Nebenniere bei von Recklinghausenscher Krankheit (Neurofibromatose) und tuberöser Sklerose (Gliose) im Kleinhirn. Inaugural Dissertation, Zürich, 1929.
275. GRILL (J.), KUZMA (J. F.). — Recklinghausen's disease with unusual symptoms from intestinal neurofibroma. *Arch. Path.* (Chicago), 1942, **34**, 902-910.
276. GRODSKY (L.). — Neurofibroma of the rectum in a patient with von Recklinghausen's disease. *Amer. J. Surg.*, 1958, **95**, 474-476.

277. GROODT (A. DE), DELHAYE (A.), BOGAERT (L. VAN). — Sur une forme maligne de la neurofibromatose. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 773-778.
278. GRÜBER (G. B.). — Beiträge zur Frage « gekoppelter » Missbildungen (Akrocephalo-syndactylie und Dysencephalia splanchnocystica). *Beitr. path. Anat.*, 1931, **93**, 459-475.
279. GUBERMANN (M. O.). — Multiples teleangiektatisches Neurofibrom des Dünn- und Dickdarms. Pathologisches Kasuistik. Suppl. zu *Chirurgia*. 1904, **15**, 68. Analysé dans *Ergebn. allg. Path. path. Anat.*, 1904-1905, **10**, 14-15.
280. GULEKE. — Zur Klinik des Neurinoms. *Arch. klin. Chir.*, 1926, **142**, 478-498.
281. GUPTA (S. K.). — An unusual case of tuberous sclerosis. *Lancet*, 1956, **271**, 1289-1290.
282. HAEMERLINCK (C.), MYLE (G.), BOGAERT (L. VAN). — Angiomatose encéphalotrigémínée (Sturge-Weber sans calcifications radiologiquement décelables). Observation anatomo-clinique. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.*, 1947, **10**, 93-98.
283. HALLERVORDEN (J.), KRÜCKE (W.). — Die tuberöse Hirnsklerose. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, 1956, **13** : Nervensystem. 4^e partie; Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
284. HALLERVORDEN (J.). — Die tuberöse Hirnsklerose. *Handbuch der inneren Medizin*, 5. Band, 3. Teil, von BERGMANN (G. V.), FREY (W.), SCHWIEGK (H.). Neurologie (T. III). Springer Verlag (Berlin), 1953, 965-975.
285. HALLOPEAU, LEREDDE. — Sur un cas d'adénomes sébacés à forme scléreuse. *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 3^e série, 1895, **6**, 473.
286. HAMILTON (J. B.), KENNEDY (P. C.), HERAULT (P. C.). — Neurogenic sarcoma of the jejunum associated with von Recklinghausen's disease. *Ann. Surg.*, 1944, **119**, 856-864.
287. HAMMER (E.). — Ziekte van von Hippel. *Ned. T. Geneesk.*, 1927, **2**, 785-789.
288. HANKEY (G. T.). — Von Recklinghausen's disease with local tumour of the palate. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1932-1933, **26**, 959-961.
289. HANSEMANN. — [Discussion-présentation]. *Berl. klin. Wschr.*, 1895, **32**, 662-663.
290. HANSER (R.). — Nieren- und Herzgeschwülste bei tuberöser Hirnsklerose. *Berl. klin. Wschr.*, 1918, **55**, 278-282.
291. HARBITZ (F.). — Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Arch. intern. Med.*, 1909, **3**, 32-65.
292. HARBITZ (F.). — Tuberöse Hirnsklerose, gleichzeitig mit Nierengeschwülsten (Myxo-Lipo-Sarkomen) und einer Hautkrankheit (Adenoma sebaceum). *Zb. allg. Path. path. Anat.*, 1912, **23**, 868-875.

293. HARBITZ (F.). — Ein Fall von multiplen Geschwülsten : Hämangiome und Gliomatose mit Syringomyelie des Zentralnervensystems, sowie Zystenpancreas und andere Geschwülste der Abdominalorgane (Lindaus Krankheit). *Acta path. microbiol. scand.*, 1934, **41**, 442-451.
294. HARTDEGEN (A.). — Ein Fall von multipler Verhärtung des Gross-Hirns nebst histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel (« Glioma gangliocellulare ») bei einem Neugeborenen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1881, **41**, 117-131.
295. HARTEMANN (P.), DUREUX (J.-B.), MARTIN (J.). — Considérations ophthalmologiques et électro-encéphalographiques sur 31 observations de sclérose tubéreuse de Bourneville et de neurofibromatose de Recklinghausen. *Rev. Oto-neuro-ophtal.*, 1957, **29**, 1-10.
296. HARTMAN (H.). — Fibromyxosarcoma of the stomach in a case of neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Surg., Gynec., Obstet.*, 1927, **44**, 308-310.
297. HARTMANN. — Fibrosarcome pédiculé de l'intestin chez une femme atteinte de neurofibromatose généralisée. *Bull. Soc. Chir. Paris*, 1911, **37**, 41-49.
298. HAYASHI (A.). — Makroglossia congenita neurofibromatosa. *Dtsch. Z. Chir.*, 1912, **118**, 456-462.
299. HEALEY (F. H.), MEKELATOS (C. J.). — Pheochromocytoma and neurofibromatosis. *New Engl. J. Med.*, 1958, **258**, 540-543.
300. HEATON (G.). — A case of generalised neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Lancet*, 1902, t. **II**, 1751-1753.
301. HECTOR (A.). — Ulcère gastrique associé à une neurofibromatose de Recklinghausen (1 cas). *Arch. Mal. Appar. Dig.*, 1953, **42**, 1247-1254.
302. HEIDLER (H.). — Neurofibromata vesicæ urinariæ. *Zbl. Gynäk.*, 1928, **52**, 504-507.
303. HEINE (J.). — Ueber ungewöhnliche Missbildungen bei Neurofibromatose. *Beitr. path. Anat.*, 1927, **78**, 122-159.
304. HEINE (J.). — Ueber seltene Missbildungen bei Neurofibromatose. *Münch. med. Wschr.*, 1927, **74**, 259.
305. HEINE (L.). — Ueber Angiogliosis retinæ mit Hirntumor (capilläres Hämangiom). *Z. Augenheilk.*, 1923, **51**, 1-14.
306. HELG (J. R.). — Les neurinomes du larynx et la neurofibromatose de Recklinghausen. *Pract. oto-rhino-laryng.* (Basel), 1950, **12**, 165-184.
307. HENNEBERG. — Tabiforme Magenkrise bei Neurofibromatosis (Krankenvorstellung). *Dtsch. med. Wschr.*, 1920, **46**, 1042.
308. HENOCHE (E.). — Vorlesungen über Kinderkrankheiten; ein Handbuch für Ärzte und Studierende. A. Hirschwald, Berlin, 1893, 919 p.

309. HERMAN (E.), MERENLENDER (J.). — Maladie de Pringle avec l'hyperplasie hémifaciale (de la joue, des lèvres, de la conjonctive de l'œil et de la conque de l'oreille) sans coexistence des symptômes psycho-nerveux. *Acta dermat. venerol.* (Stockh.), 1935, **16**, 276-291.
310. HERXHEIMER (G.). — Ueber Tumoren des Nebennierenmarkes, insbesondere das Neuroblastoma sympathicum. *Beitr. path. Anat.*, 1914, **57**, 112-167.
311. HERXHEIMER (G.), ROTH (W.). — Zum Studium der Recklinghausen'schen Neurofibromatose. *Beitr. path. Anat.*, 1914, **58**, 319-389.
312. HEULLY (F.), SIMONIN (J.), SADOUL (P.), RAUBER (G.). — Cancer bronchique au cours d'une maladie de Recklinghausen. Aspects bronchoscopiques et anatomo-pathologiques. *Rev. méd. Nancy*, 1950, **75**, 289-292.
313. HEUSCH (K.). — Ueber die Beziehungen des Sympathicus zur Neurofibromatose und dem partiellen Riesenwuchs. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1925, **255**, 71-106.
314. HEUSCH (K.). — Ueber Neurofibrome der Harnblase. *Z. urol. Chir.*, 1927, **24**, 113-125.
315. HILLMAN (R. W.). — Tuberous sclerosis with congenital rhabdomyomas of the heart discovered in a child dying of acute lead poisoning. *Brooklyn Hosp. J.*, 1941, **3**, 181-195.
316. HINTZ (A.). — Ein Fall von Nävus Pringle und Neurofibromatosis (von Recklinghausen). *Arch. Derm. Syph.* (Berl.), 1911, **106**, 277-282.
317. HOEKSTRA (G.). — Ueber die familiäre Neurofibromatosis mit Untersuchungen über die Häufigkeit von Heredität und Malignität bei der Recklinghausenschen Krankheit. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1922, **237**, 79-96.
318. HOEVE (J. VAN DER). — Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose (Bourneville). *v. Graefes Arch. Ophthalm.*, 1921, **105**, 880-898.
319. HOEVE (J. VAN DER). — Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose (Bourneville) und verwandten Krankheiten. *v. Graefes Arch. Ophthalm.*, 1923, **111**, 1-16.
320. HOEVE (J. VAN DER). — Les phakomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de von Hippel-Lindau. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 752-762.
321. HOEVE (J. VAN DER). — Signes oculaires dans la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales (Bourneville) et le neurofibromatosis multiplex (Recklinghausen). *Bull. Soc. ophthalm. Paris*, 1925, **37**, 211-221.
322. HOEY (T.). — Von Recklinghausen's disease associated with fibroma of the appendix. *Brit. med. J.*, 1928, t. **II**, 490.
323. HOFFMANN (R.). — Contribution anatomique et clinique à l'étude des théories actuelles sur la neurofibromatose et ses complications. Thèse médecine, Genève, 1910.

324. HOLINGER (P. H.), COHEN (L. L.). — Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with involvement of the larynx. Report of a case. *Laryngoscope* (Saint-Louis), 1950, **60**, 193-196.
325. HOLLENHORST (R. W.). — The ocular changes associated with pheochromocytomas. *Amer. J. med. Sci.*, 1948, **216**, 226-233.
326. HOLT (J. F.), DICKERSON (W. W.). — The osseous lesions of tuberous sclerosis. *Radiology*, 1952, **58**, 1-8.
327. HORNOWSKI (J.), RUDZKI (S.). — Sur la sclérose tubéreuse cérébrale. *Encéphale*, 1910 (2^e semestre), **5**, 435-451.
328. HORNSTEIN (O.). — Ueber vasculäre Neurofibromatose (zugleich ein Beitrag zur Diagnostik abortiver Formen des Morbus von Recklinghausen). *Arch. klin. experim. Derm.*, 1957, **204**, 74-85.
329. HOSOI (K.). — Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease), with special reference to malignant transformation. *Arch. Surg.* (Chicago), 1931, **22**, 258-281.
330. HUDELO (A.). — Glaucoma et nævus facial. *Ann. Oculist.* (Paris), 1929, **166**, 889.
331. HUEPER (W. C.). — Rabdomyomatosis of the heart in a negro. *Arch. Path.* (Chicago), 1935, **49**, 372-379.
332. HULST (J. P. L.). — Beitrag zur Kenntnis der Fibrosarkomatose des Nervensystems. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1904, **177**, 317-369.
333. HUSSEINOFF (D.). — Ueber einen Fall von Wucherung des Nervengewebes nach wiederholten Operationen der Gallengänge. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1928, **43**, 344-347.
334. HYMAN (A.). — The association of hypernephroma with tuberose brain sclerosis and adenoma sebaceum. *J. Urol.* (Baltimore), 1922, **8**, 317-321.
335. IBOR (J. L.). — Adenoma sebaceo de Pringle en esclerosis tuberosa. *Act. dermo-sifiliogr.* (Madr.), 1935, 1-8.
336. INGLIS (K.). — Neurilemmoblastosis; influence of intrinsic factors in disease when development of body is abnormal. *Amer. J. Path.*, 1950, **26**, 521-549.
337. INGLIS (K.). — The relation of the renal lesions to the cerebral lesions in the tuberous sclerosis complex. *Amer. J. Path.*, 1954, **30**, 739-755.
338. ISRAËL (A.). — Contribution à l'étude des localisations gastrique et intestinale de la neurofibromatose. Thèse médecine, Lyon, 1911, impr., 47 p.
339. JACKSON (A. H.). — Three cases of multiple neurofibromatosis with malignant degeneration. *J. nerv. ment. Dis.*, 1933, **78**, 581-596.
340. JACOBUS. — Ein Fall von hypertrophischer tuberöser Sklerose, mit multiplen Nierengeschwülsten kombiniert. *Nordiskt med. Arkiv*, 1903, Abt. 2, Heft 1. Analysé dans *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1903, **14**, 753-754.
341. JAFFÉ (R. H.). — Multiple hemangiomas of skin and of internal organs. *Arch. Path.* (Chicago), 1929, **7**, 44-54.

342. JARNIOU (A. P.), DIEUDONNÉ (P.), MOREAU (A.), TARDIEU. — Les tumeurs nerveuses primitives du poumon. *Presse méd.*, 1958, **66**, 550-553.
343. JEANNENEY, PETGES (A.), SOUBIRAN. — Fibrosarcome du mésentère chez une malade atteinte d'une neurogliofibromatose de Recklinghausen. *J. Méd. Bordeaux*, 1938, **115**, 95-97.
344. JENTZER (A.), FATZER (H.). — Ein Fall von Ganglioneurofibromatose des Mesenteriums und Darms mit maligner Umwandlung. *Schweiz. med. Wschr.*, 1937, **67**, 569-571.
345. JERVIS (G. A.). — On the nature of tuberous sclerosis. A clinico-pathologic study of two cases of tuberous sclerosis associated with brain tumors. *Amer. Ass. ment. Defc.*, 1936, **41**, 229-255.
346. JESS (A.). — Angiogliomatose de la rétine et gliome de la moelle épinière. XIII^e Congrès international d'Ophtalmologie, Amsterdam, 1929.
347. JONAS (W.). — Zur Histologie der tuberösen Hirnsklerose an der Hand eines durch Rhabdomyome des Herzens komplizierten Falles. *Frankfurt. Z. Path.*, 1912, **11**, 105-119.
348. JONES (R.), HART (D.). — A discussion of multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Ann. Surg.*, 1939, **110**, 916-939.
349. JONESCO-SISESTI (N.), STROESCO (M. G.). — Considérations génétiques sur les maladies héréditaires des noyaux de la base du cerveau, sur les myopathies et la neurofibromatose de Recklinghausen. 3^e Congrès neurologique international, Copenhague (21-25 août 1939) ; in *Rev. neurol.* (Paris), 1939, **74**, 374-387.
350. JORDAN (W. M.). — Familial tuberous sclerosis. *Brit. med. J.*, 1956, **2**, 132-135.
351. JORGE (J. M.), BRACHETTO-BRIAN (D.). — Contribution à l'étude des formes incomplètes de la maladie de Recklinghausen (considérations histologiques et pathogéniques). *Bull. Ass. franç. Cancer*, 1927, **16**, 158-170.
352. JORGE (J. M.), BRACHETTO-BRIAN (D.). — Syndrome de Recklinghausen à forme incomplète (neuromes multiples de la bouche) et troubles psychiques. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1925, 77^e année, t. II, 1643-1644.
353. JOSEPHY (H.). — Tuberöse Sklerose. *Handbuch der Neurologie*, Berlin, 1936.
354. JOSEPHY (H.). — Tuberous sclerosis. *Illinois med. J.*, 1943, **83**, 418-422.
355. JULLIEN (A.). — Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée (maladie de Recklinghausen). Thèse médecine, Paris, 1910, impr., 192 p.
356. JÜRGENS (R.). — Ueber die Ätiologie der multiplen Hirnsklerose. *Berl. klin. Wschr.*, 1898, **35**, 302-304.
357. KALISCHER (S.). — Demonstration des Gehirns eines Kindes mit Teleangiektasie der linksseitigen Gesichtskopfhaut und Hirnoberfläche. *Berl. klin. Wschr.*, 1897, **34**, 1059.

358. KALISCHER (S.). — Ein Fall von Teleangiectasie (Angiom) des Gesichts und der weichen Hirnhaut. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1901, **34**, 169-180.
359. KASS (I. H.). — Neurofibromatosis of the bladder. *Amer. J. Dis. Child.*, 1932, **44**, 1040-1047.
360. KAUFMANN (E.). — Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Studierende und Ärzte, 1922, **2**, 1092. Walter de Gruyter, éd., Berlin 7-8 und Leipzig.
361. KAUTZKY (R.). — Die Bedeutung der Hirnhautinnervation und ihre Entwicklung für die Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1949, **161**, 506-525.
362. KAWAMURA (R.). — Ein Fall mit mehreren Gewebsmisbildungen, darunter eine Pankreasmisbildung. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1913, **24**, 801-808.
363. KAWASHIMA (K.). — Ueber einen Fall von multiplen Hautfibromen mit Nebennierengeschwulst. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1911, **203**, 66-75.
364. KEMPTON (J. J.), LATTO (C.). — Neurofibromatosis presenting as macroglossia. *Arch. Dis. Childh.*, 1951, **26**, 76-77.
365. KERLEY (P. J.), SHORE (L. R.), YOUNG (W. A.). — A case of fibrocystic disease of the lung. *Lancet*, 1927, **213**, 699-701.
366. KERNOHAN (J. W.), PARKER (H. L.). — A case of Recklinghausen's disease with observations on the associated formation of tumors. *J. nerv. ment. Dis.*, 1932, **76**, 313-330.
367. KERNOHAN (J. W.), WOLTMAN (H. W.), ADSON (A. W.). — Intramedullary tumors of the spinal cord. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1931, **25**, 679-701.
368. KIENBÖCK (R.). — Zur klinisch-radiologischen Diagnose der intrathorazischen Neurofibrome. *Wien. med. Wschr.*, 1929, **79**, 1318-1321.
369. KIENBÖCK (R.), RÖSLER (H.). — Neurofibromatose. Leipzig, 1932, 52 p.
370. KIKUZAWA (T.), TAKIGAWA (K.). — Ein Fall von tuberöser Hirnsklerose. *J. Okayama med. Soc.*, 1935, **47**, 1496-1509.
371. KIMBROUGH (J. C.), FURST (J. N.), WORGAN (D. K.). — Multiple neurofibromatosis involving urinary bladder. *Milit. Surg.*, 1948, **102**, 346-347.
372. KING (E. L.). — Benign tumors of the intestines with special reference to fibroma. Report of a case. *Surg., Gynec., Obstet.*, 1917, **25**, 54-71.
373. KINNEY (T. D.), FITZGERALD (P. J.). — Lindau-von Hippel disease with hemangioblastoma of spinal cord and syringomyelia. *Arch. Path.* (Chicago), 1947, **43**, 439-455.
374. KIRCH-HERTEL (M. P.). — Tuberöse Hirnsklerose mit verschiedenartigen Missbildungen und Geschwülsten. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1923, **33**, 65-72.

375. KIRPICZNIK (J.). — Ein Fall von tuberöser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwülsten. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1910, **202**, 358-376.
376. KISSEL (P.), BEUREY (J.). — Les Géo-neuro-dermatoses. VIII^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Nancy-Vittel (30-31 mai 1953).
377. KISSEL (P.), HARTEMANN (P.), DEBRY (G.), SCHMITT (J.). — Melæna révélateur d'un neurogliome du corps calleux. A propos d'un cas. *Rev. méd. Nancy*, 1957, **82**, 1230-1235.
378. KLEITSCH (W. P.), GUTCH (C. F.). — Gastro-intestinal hemorrhage due to neurofibromatosis. *J. Amer. med. Ass.*, 1951, **147**, 1434-1436.
379. KLERK (J. N. DE), CAMPBELL (W. A.). — Neurofibromatosis of the bladder. *J. Urol. (Baltimore)*, 1954, **72**, 1167-1173.
380. KNAB (R.). — Neurofibromatose der Prostata. *Chirurg.*, 1942, **14**, 621-625.
381. KNAPP (A.). — Glaucoma in generalized vascular nevus of skin; report of case with angiomatous changes in iris. *Trans. Amer. ophthalm. Soc.*, 1927, **24**, 154-159. Cité par TYSON (H.), *Arch. ophthalm. (Chicago)*, 1932, **8**, 365-371.
382. KNODEL (G.). — Zur Kenntnis der Hippelscher Erkrankung (angiomatosis retinae). *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1931, **281**, 886-910.
383. KNOX (J.), SLESSOR (A.). — Phæochromocytoma and neurofibromatosis. Adrenolytic effect of phentolamine and chlorpromazine. *Lancet*, 1955, **1**, 790-793.
384. KOCH (G.). — Beitrag zur Erblichkeit der Sturge-Weberschen Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1940, **168**, 614-623.
385. KOCH (G.). — Tuberöse Sklerose (Zusammenfassender Bericht über die wichtigsten Forschungsergebnisse des Auslandes). *Ärztl. Forsch.*, 1952, **6**, 471-489.
386. KOCH (K.). — Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1913, **214**, 180-206.
387. KOENEN (J.). — Eine familiäre, hereditäre Form von tuberöser Sklerose. *Acta psychiat. (Kbh)*, 1932, **7**, 813-821.
388. KÖHLER (U.). — Sturge-Webersche Krankheit bei einer Frühgeburt. *Zbl. allg. Path.*, 1940, **75**, 81-85.
389. KOHTZ (H.). — Ein Fall von multiplen Fibromen der Haut. Inaug. Diss., Königsberg, 1893, 28 p.
390. KOONCE (D. H.), POLLOCK (B. E.), GLASSY (F. J.). — Bilateral pheochromocytoma associated with neurofibromatosis. Death following aortography. *Amer. Heart J.*, 1952, **44**, 901-909.
391. KOTHE (R.). — Zur Lehre von den Talgdrüsengeschwülsten. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)*, 1903, **68**, 358-386.

392. KRABBE (K. H.). — La sclérose tubéreuse du cerveau (maladie de Bourneville) et l'hydrocéphalie dans leurs relations avec la puberté précoce. *Encéphale*, 1922, **17**, 281-289, 437-444, 496-506.
383. KRABBE (K. H.). — Recherches anatomo-pathologiques sur un cas de soi-disant angiome calcifié des méninges démontré par la radiographie. *Rev. neurol.* (Paris), 1932, **1**, 1394-1397.
394. KRABBE (K. H.). — Sur l'embryologie et ses relations avec la pathologie. Rio de Janeiro, 1953, 132 p.
395. KRAUSE (K.). — Nævus flammeus und Glaukom. *Z. Augenheilk.*, 1929, **68**, 244-260.
396. KREYENBERG (G.), DELBANCO (E.), HAACK (K.). — Beiträge zur Klinik und Variationsbreite der tuberösen Sklerose unter besonderer Berücksichtigung des Adenoma sebaceum. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1930, **128**, 236-256.
397. KUCHENMEISTER (E.). — Ueber einen Fall von Pringlescher Krankheit mit Veränderungen am Augenhintergrund und an den Schleimhäuten von Blase und Mastdarm. *Derm. Wschr.*, 1934, **99**, 1333-1337.
398. KUF'S (H.). — Beiträge zur Diagnostik und pathologischen Anatomie der tuberösen Hirnsklerose und der mit ihr kombinierten Nierenmischtumoren und Hautaffektionen und über den Befund einer akzessorischen Nebenniere in einem Ovarium bei derselben. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1913, **13**, 291-335.
399. KUF'S (H.). — Ueber die Bedeutung der optischen Komponente der amaurotischen Idiotie in diagnostischer und erbbiologischer Beziehung und über die Existenz « spätesten » Fälle bei dieser Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1927, **109**, 453-487.
400. KUF'S (H.). — Ueber heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1928, **113**, 651-686.
401. KUF'S (H.). — Beiträge zur Klinik, Histopathologie und Vererbungs-pathologie der von Hippel-Lindauschen Krankheit auf Grund der Untersuchung eines neuen Falles. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1932, **138**, 414-427.
402. KUF'S (H.). — Ueber den Erbgang der tuberösen Sklerose zugleich ein Beitrag zur klinischen Diagnostik und Histopathologie dieser Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1933, **144**, 562-582.
403. KUF'S (H.). — Ein zweiter Fall von Spätform der tuberösen Hirnsklerose mit multiplen Spongioblastomen im Gehirn, Fehlen der Nævi und Nierenmischtumoren und klinischem Verlauf als raschwachsender Hirntumor. *Psychiat., Neurol. u. med. Psychol.*, 1953, **5**, 299-303.
404. KÜHL (I.). — Riesenharnblase bei von Recklinghausenscher Neurofibromatose. *Beitr. path. Anat.*, 1952, **112**, 303-313.

405. KWEIM (A.). — Ueber Adenoma sebaceum (Morbus Pringle) und seinen Platz im neurokutanen Syndrome — tuberöse Gehirnsklerose — und dessen Beziehung zur von Recklinghausenschen Krankheit. *Acta dermat. venercol.* (Stockh.), 1937, **18**, 637-683.
406. KYRIELEIS (A.). — Ein Beitrag zu den multiplen Fibromen der Haut und den multiplen Neuromen. Inaug. Dissert., Göttingen, 1885.
407. LABATE (J. S.). — Congenital rhabdomyoma of the heart. Report of a case. *Amer. J. Pathol.*, 1939, **15**, 137-150.
408. LABOUVERIE (J. A.). — Considérations à propos de quelques cas de neurofibromatose généralisée. Thèse médecine, Nancy, 1899, impr., 99 p.
409. LANGE (C. DE). — Das Krankheitsbild der tuberösen Sklerose in den ersten Lebensjahren. *Acta paediat.* (Uppsala), 1941, **28**, 79-129.
410. LANGER (W.). — Ueber die Beteiligung der Zunge bei Recklinghausenscher Krankheit, zugleich ein Beitrag zur Vererbung der Recklinghausen'schen Krankheit. Inaug. Dissert., Münster, 1936.
411. LANNOIS, BERNOUD. — Enorme nævus angiomateux de la face avec hémiplégie spasmodique et épilepsie. *N. Iconogr. Salpêtr.*, 1898, **11**, 446-453.
412. LARMANDE (A. M.). — La neuro-angiomatose encéphalo-faciale. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1948.
413. LARSON (C. P.), LIDBECK (W. L.). — Rhabdomyosarcome and other myocardial tumors; report of 3 cases. *West. J. Surg.*, 1940, **48**, 151-153.
414. LARSON (C. P.), SHEPPARD (J. A.). — Primary rhabdomyoma of the heart with sarcomatous extensions. *Arch. Pathol.* (Chicago), 1938, **26**, 717-723.
415. LAVOPIERRE (J.). — L'angiomatose rétinienne de von Hippel. Thèse médecine, Lyon, 1944, impr., 77 p.
416. LAZAR (K.). — Symptomatologie und Pathologie der Sclerosis tuberosa auf Grund eines klinisch-beobachteten Falles. *Gyogyaszat.* 1931, **1**, 404-407. Cité dans *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.*, 1932, **63**, 67.
417. LEBRUN (G.). — Contribution à l'étude des tumeurs nerveuses primitives intrapulmonaires. (A propos d'un cas de neurofibrome). Thèse médecine, Paris, 1954, dactyl., 46 p.
418. LE BRUN (H. J.), KELLETT (H. S.), MACALISTER (C. L.). — Renal hamartoma. *Brit. J. Urol.*, 1955, **27**, 394-407.
419. LECÈNE. — Volumineuse tumeur intrathoracique développée aux dépens d'un nerf intercostal; ablation par la voie transpleurale: guérison. *Bull. Soc. nat. Chir.*, 1924, **1**, 582-588.
420. LECHNER (E.). — Ein Beitrag zur Kasuistik der Hirnangiome. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1922, **125**, 174-194.
421. LECLERC (G.), PONT (J.). — Un cas de maladie de Recklinghausen avec tumeur majeure siégeant dans l'espace maxillo-pharyngien et provoquant des troubles dans le domaine du sympathique cervical. *Rev. Chir.* (Paris), 1932, **70**, 735-737.

422. LECOUTURIER (R.), LEY (J.), TITECA (J.), BOGAERT (L. VAN). — La mélanose néoplasique cérébro-cutanée; contribution à l'étude des tumeurs malignes du système nerveux central avec naevi cutanés. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1939, **39**, 103-131.
423. LERICHE (R.). — Sur un cas de neurofibromatose gastrique et intestinale. *Lyon chir.*, 1911, **6**, 70-74.
424. LESTOCQUOY (C.). — Contribution à l'étude histo-pathologique de la neurogliomatose. Maladie de Recklinghausen. A propos d'un cas de tumeurs pleuro-pulmonaires. *Ann. Méd.*, 1925, **18**, 55-71.
425. LÉVY (G.). — L'angiomatose du système nerveux central. *Presse méd.*, 1930, **38**, 37-40.
426. LEY (A.). — La sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales (maladie de Bourneville). *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 679-683.
427. LEY (A.). — Sclérose tubéreuse de Bourneville sans troubles mentaux avec hérédité similaire dans la descendance. *J. belge Neurol. Psychiat.*, 1933, **33**, 684-687.
428. LHERMITTE (J.), LEROUX (R.). — Etude histologique générale des gliomes des nerfs périphériques, des racines rachidiennes et des gliomes viscéraux. *Rev. neurol.* (Paris), 1923, **39**, 286-294.
- 428 b. LICHT (E. DE FINE). — Ueber Lungenzysten, Bronchiektasen und Lungenfibrosen, insbesondere tuberöse Sklerose. *Acta radiologica* (Stockh.), 1942, **23**, 151-163.
429. LICHTENSTEIN (B. W.). — Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease of the nervous system). *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1949, **62**, 822-839.
430. LIND (W. A. T.). — Epiloia. *Med. J. Aust.*, 1924, **2**, 290-294.
431. LINDAU (A.). — Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinæ. *Acta path. microbiol. scand.*, 1926, suppl. I, 128 p.
432. LINDENMEYER (E.). — Beitrag zur intestinalen Form der Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Schweiz. med. Wschr.*, 1947, **77**, 396-397.
433. LLAMBIAS (J.). — Maladie de Recklinghausen. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 1926, **95**, 1385-1386.
434. LO BIANCO (S.). — Sulle amartosi vascolari renali e sui loro rapporti con quelle degli altri organi. *Riv. Anat. patol.*, 1949, **2**, 51-67.
435. LOEWENSTEIN (A.), STEEL (J.). — Retinal tuberous sclerosis (Bourneville's disease). *Amer. J. Ophthalm.*, 1911, **24**, 731-741.
436. LOPEZ (J. F.). — Pheochromocytoma of the adrenal gland with granulosa cell tumor and neurofibromatosis : report of a case with fatal outcome following abdominal aortography. *Ann. int. Med.*, 1958, **48**, 187-199.
437. LOUIS-BAR (D.). — Sur les séméiologie et anatomie pathologique de l'angiomatose caverneuse et télangiectasique des centres nerveux. *Mshr. Psychiat. Neurol.*, 1946, **111**, 225-272.
438. LOUIS-BAR (M^{me} D.). — Les rapports entre les angiomatoses du type Sturge-Weber et les autres dysplasies (formes de passage). *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1950, **50**, 680-710.

139. LOURIA (M.), LÆDERER (M.), HERZ (L.). — Neurofibromatosis with sarcomas in the lungs. *J. thorac. Surg.*, 1940, **9**, 612-622.
140. LUTEMBACHER (R.). — Dysembryomes métatypiques des reins. Carcinose submiliaire aiguë du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax. *Ann. Méd.*, 1918, **5**, 435-450.
141. LYONNET (J.). — Localisation pulmonaire kystique de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse médecine, Lyon, 1947, dactyl.
142. MADELMONT (C.). — Contribution à l'étude de la neurofibromatose. Thèse médecine, Strasbourg, 1943, dactyl.
143. MADLENER (M.). — Ueber multiple Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit). *Dtsch. Z. Chir.*, 1922, **172**, 421-427.
144. MAININI (C.). — Síndrome de Recklinghausen e hiposurrenalismo subagudo y progresivo. *Prens. med. argent.*, 1925-26, **12**, 169-178.
145. MAKSIM (G.), HENTHORNE (J. C.), ALLEBACH (H. K.). — Neurofibromatosis with malignant thoracic tumor and metastasis in a child. *Amer. J. Dis. Child.*, 1939, **57**, 381-390.
146. MANCEAUX (A. G.), SUTTER (J. M.), PÉLICIER (Y.), ESCOUTE (R.). — Maladie de Recklinghausen avec syndrome de Leschke. *Rev. Oto-neuro-ophthal.*, 1957, **29**, 381-382.
147. MANDEVILLE (F. E.), SAHYOUN (P. F.). — Benign and malignant pheochromocytomas with necropsies : benign case with multiple neurofibromatosis and cavernous hemangioma of fourth ventricle ; malignant case with widespread metastases and bronchiogenic carcinoma. *J. Urol. (Baltimore)*, 1949, **62**, 93-103.
148. MANN (I.). — Developmental abnormalities of the eye. British medical Association, Tavistock Square, W. C. 1, London, 1957.
149. MANOÛILOFF (A. S.). — Un cas de sclérose hypertrophique du cerveau. *Presse méd.*, 1901, **9**, 348. Analyse de *Wratsch.*, 1901, 1159, n° 38.
150. MARANGOS (G. N.). — Von Recklinghausen disease combined with intestinal neurofibromatosis causing severe mélaena. *Cyprus med. J.*, 1957, **9**, 110-114.
151. MARCHAND (F.). — Ueber eine eigenthümliche Erkrankung des Sympathicus, der Nebennieren und der peripherischen Nerven (ohne Bronzehaut). *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1880, **81**, 477-502.
152. MARCHAND (L.), BRISSOT (M.), MAILLEFER (J.). — Sclérose tubéreuse à forme maligne. *Encéphale*, 1939, **34**, 57-77.
153. MARCUSE (H.). — Ueber tuberöse Sklerose. *Neurol. Zbl.*, 1909, **28**, 104-106.
154. MARESCH (R.). — Ueber das Vorkommen neuromartiger Bildungen in obliterierten Wurmfortsätzen. *Wien. klin. Wschr.*, 1921, **34**, 181-182.
455. MARIE (P.), COUVELAIRE (A.). — Neurofibromatose généralisée. *N. Iconogr. Salpêtr.*, 1900, **13**, 26-40.
456. MARIE (P.), COUVELAIRE (A.). — Neurofibromatose généralisée. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 3^e série, 1899, **16**, 921-922.

157. MARSHALL (Don). — Glioma of the optic nerve as a manifestation of von Recklinghausen's disease. *Amer. J. Ophthalm.*, 1954, **37**, 15-36.
158. MARTIN (M.). — Contribution à l'étude de la neurofibromatose centrale. Thèse médecine, Genève, 1919.
159. MARTIN (P.). — L'angiomatose rétino-cérébelleuse et sa pathologie chirurgicale. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1950, **50**, 457-461.
160. MASSARY (E. DE), WALSER (J.). — Tumeur d'origine nerveuse probable développée dans la paroi gastrique (gliome périphérique). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 3^e série, 1923, **47**, 284-288.
161. MASSON (P.). — Tumeurs humaines. Librairie Maloine, Paris, 2^e éd. 1956.
162. MASSON (P.), BRANCH (A.). — Gigantisme et ganglioneuromatose de l'appendice. *Rev. canad. Biol.*, 1945, **4**, 219-263.
163. MATHIES (A.). — Vier familiäre Fälle multipler Neuromyxofibrosarkomatose. *Z. klin. Med.*, 1913, **77**, 50-66.
164. MEEKER (L. H.). — Plexiform neuroma of the pharyngeal mucous membrane (ganglioneuroma). *Proc. N.-Y. path. Soc.*, 1925, **25**, 9-20.
165. MEIGNANT (P.), BEAUDOUIN (D.). — L'angiomatose encéphalo-trigéménée. G. Doin et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1947.
166. MELICOW (M. M.). — Classification of renal neoplasms : clinical and pathological study based on 199 cases. *J. Urol. (Baltimore)*, 1944, **51**, 333-385.
167. MERCHANT (F. T.). — Intussusception due to hemangioma of jejunum. *Arch. Surg. (Chicago)*, 1939, **39**, 1031-1040.
168. MERKEN (P.). — Beitrag zur Kenntnis des Fibroma molluscum (Virchow). *Wien. klin. Wschr.*, 1899, **12**, 819-822.
169. MERLIER (M.). — Neurinomes intrathoraciques. *Poumon*, 1951, **7**, 331-340.
170. MERTZ (H. O.). — Tuberos sclerosis and renal tumor. *Trans. Amer. Ass. gén.-urin. Surg.*, 1942, **35**, 73-85.
171. MILLER (G.). — Die Knochenveränderungen bei der Neurofibromatosis Recklinghausen. *Fortschr. Röntgenst.*, 1953, **78**, 669-689.
172. MIMPRISS (T. W.). — Neurofibroma of stomach in von Recklinghausen's disease. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1946, **15**, 120-121.
173. MINTZ (E. R.). — Pedunculated neurofibroma of the bladder. *J. Urol. (Baltimore)*, 1940, **43**, 268-274.
174. MITANI (S.). — Das kongenitale multiple Rhabdomyom des Herzens. *Tr. Soc. path. jap.*, 1934, **24**, 589.
175. MITTASCH. — Demonstration makroskopischer und mikroskopischer Präparate von Organveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. *Münch. med. Wschr.*, 1922, **69**, 571.
176. MODRZEJEWSKI (E.). — Multiple angeborene Fibromata mollusca (sog. Neurofibrome von Recklinghausen's). *Berl. klin. Wschr.*, 1882, **19**, 627-631.

477. MOGENA (H. G.), MORALES PLEGUEZUELO (M.). — Neurinoma gastrico. *Rev. clin. esp.*, 1953, **50**, 113-119.
478. MÖLLER (H. U.). — Familial angiomatosis retinae et cerebelli. Lindau's disease. *Acta ophthalm. (Kbh)*, 1929, **7**, 244-260.
479. MONACI (M.), WEBER (G.). — Le modificazioni formali delle fibre miocardiche e degli elementi di conduzione, a fine comparativo, nel m. di v. Gierke, nell' a tireosi congenita, nella displasia neurotuberosa miogliocogenica. *Arch. « De Vecchi » Anat. patol.*, 1949, **12**, 877-908.
480. MÖNCKEBERG. — Multiple Rhabdomyome des Herzens. *Münch. med. Wschr.*, 1914, **61**, 2108.
481. MONDOR (H.), LÉGER (L.). — Quelques aspects chirurgicaux de la neurofibromatose de Recklinghausen. *J. Chir. (Paris)*, 1946, **62**, 340-364.
482. MONIZ (E.). — Maladie de Recklinghausen. Gros neurofibrome de la langue. *Rev. neurol. (Paris)*, 1923, **39**, 222-224.
483. MONOD (O.), BUCAILLE. — Faut-il opérer les tumeurs thoraciques de la neurofibromatose ? *J. Chir. (Paris)*, 1947, **63**, 355-362.
484. MONOD (O.), PAILLAS (P.), PESLE (G. D.), LABÈGUERIE. — Transformation maligne d'une neurofibromatose thoracique à la suite d'interventions chez un tuberculeux pulmonaire. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1949, **13**, 1001-1005.
485. MONOD (O.), PAILLAS (P.), PESLE (G. D.), LABÈGUERIE. — De la dégénérescence maligne de la neurofibromatose de Recklinghausen après intervention chirurgicale. *J. franç. Méd. Chir. thorac.*, 1951, **5**, 121-132.
486. MONTET (C. DE). — Recherches sur la sclérose tubéreuse. *Encéphale*. 1908, **3**, 97-108.
487. MOOLTEN (S. E.). — Hamartial nature of the tuberous sclerosis complex and its bearing on the tumor problem. Report of a case with tumor anomaly of the kidney and adenoma sebaceum. *Arch. int. Med.*, 1942, **69**, 589-623.
488. MORRISON (B.), SCHULEMAN (I. H.), BOREN (J. S.). — Neurofibromatosis with symptoms secondary to pheochromocytome. *Neurology*. 1956, **6**, 305-306.
489. MOUCHET (A.), SAMAIN (A.). — Un cas de neurinome solitaire de l'intestin grêle. *Mém. Acad. Chir. (Paris)*, 1939, **65**, 186-197.
490. MOUTIN (P.). — Les aspects psychiatriques des phacomatoses. Thèse médecine, Marseille, 1957, impr., 166 p.
491. MÜLLER (H.). — Ueber die Lipome und lipomatösen Mischgeschwülste der Niere. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1896, **145**, 339-368.
492. MÜLLER (H.). — Makroglossia neurofibromatosa congenita. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1933, **57**, 55-56.

493. MURDOCH (R. L.), SIPMAN (H.). — Hemangiomatous rectal and pelvic tumor in a case of von Recklinghausen's disease. *Trans. Amer. proctol. Soc.*, 1939, **40**, 133-136.
494. MURPHY (E. S.), FUJII (Y.), YASUDA (A.), SASABE (S.). — The tuberous sclerosis complex. *Arch. Path.* (Chicago), 1958, **65**, 166-173.
495. MUYLDER (C. DE). — La contribution du tissu nerveux à la constitution du rein et ses conséquences en pathologie. Institut d'Anatomie de l'Université catholique de Louvain. Thèse d'Agrégation de l'Enseignement Supérieur, 1948.
496. MYLE (G.). — Séméiologie de l'angiomatose encéphalo-trigémisée ou encéphalo-cranio-faciale. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1950, **50**, 713-785.
497. NAGAHARA (Y.). — Ein seltener Sektionsfall von Recklinghausen-scher Krankheit mit Neurofibromatose der Harnblase. *Gann* (Tokyo), 1940, **34**, 317-318.
498. NEGRI (L.). — La neurofibromatose multipla dell'intestino. *Arch. « De Vecchi » Anat. patol.*, 1949, **12**, 157-183.
499. NERI (V.). — Neurinoma gastrico ad evoluzione maligna. *Pathologica*, 1939, **31**, 236-242.
500. NEUHAUS (T.). — Zusammenhänge der Phakomatosen. Thèse médecine, Lausanne, 1948, impr.
501. NEW (G. B.), DEVINE (K. D.). — Neurogenic tumors of nose and throat. *Arch. Otolaryng.* (Chicago), 1947, **46**, 163-179.
502. NICHOLSON (G. W.). — The kidneys and development. *Guy's Hosp. Rep.*, 1927, **77**, 362-385.
503. NIOSI (G. S.). — Neurinoma maligno primitivo delle prostata con riferimento alle varianti istologiche dei neurinomi. *Ist. Anat. Pat. R. Univ. Pisa*, 1938, **4**. Cité et analysé dans *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1938, **70**, 225-226.
504. NORMAN (R. M.), TAYLOR (A. L.). — Congenital diverticulum of the left ventricle of the heart in a case of epiloia. *J. Path. Bact.*, 1940, **50**, 61-68.
505. NUERNBERG (F.). — Beiträge zur Histologie der Nierengeschwülste. *Frankfurt. Z. Path.*, 1907, **1**, 433-483.
506. OBERNDORFER. — Ganglioneuromatose und Riesenwuchs der Appendix. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 1921, **18**, 148-151.
507. OBERNDORFER. — Partieller, primärer Riesenwuchs des Wurmfortsatzes, kombiniert mit Ganglioneuromatose. (Ein Beitrag zur Entstehung der Ganglienzellen.) *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1921, **72**, 105-118.
508. OBIDITSCH-MAYER (J.). — Neues zur pathologischen Histologie des peripheren vegetativen Nervensystems mit besonderer Berücksichtigung des neurovaskulären Systems. *Wien. klin. Wschr.*, 1949, **61**, 799-801.

509. O'FLYNN (E.), MACKAY (H. M. M.). — Tuberosc sclerosis with rhabdomyomata in the heart: pathological specimens. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1937, **30**, 1063-1068.
510. OLSEN (R. E.), COOPER (R. J.). — Congenital nodular glycogenic degeneration of myocardium. *Amer. J. Path.*, 1941, **17**, 125-128.
511. OMODEI-ZORINI (A.). — Contributo alla conoscenza dei rabdomiomi del cuore. *Arch. Sci. med.*, 1923, **46**, 97-113.
512. ORGAZ (J.), CONCI (C.), SCHAPIRA (I.). — Melenas. Leiomiomatosis multiple del intestino delgado. Enfermedad de Recklinghausen. *Rev. Fac. Cienc. med. (Quito)*, 1956, **14**, 155-164.
513. ORTIZ DE ZARATE (J. C.). — Sur la neurofibromatose centrale de Recklinghausen dans ses relations avec les gliomes du nerf optique. *Acta neurol. psychiat. belg.*, 1954, **54**, 716-732.
514. ORZECOWSKI (G.). — Ueber die primären blutbildenden Hämangio-endotheliome der Leber. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1928, **267**, 63-72.
515. ORZECOWSKI (K.), NOWICKI (W.). — Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa (Neurofibromatosis universalis). *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1912, **11**, 237-307 (originalien).
516. OSWALD (N.), PARKINSON (T.). — Honeycomb lungs. *Quart. J. Med.*, 1949, **18**, 1-20.
517. PAGENSTECHER (W. J.). — Tuberous sclerosis. Historical review and report of two cases. *Amer J. Ophthalm.*, 1955, **39**, 663-676.
518. PAGÈS (P.), PAGÈS (A.). — Légitimité de la conception unitaire des « phacomatoses ». *Montpellier méd.*, 1957, **51**, 647-648.
519. PALIARD, PLAUCHU, GALY, PAPILLON. — L'emphysème kystique (étude anatomo-clinique ; à propos de 8 observations). *Poumon*, 1946, **2**, 205-235.
520. PALIARD, PLAUCHU, GALY, MARTIN-NOEL, EMERY. — Localisations pulmonaires kystiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Lyon méd.*, 1946, **175**, 396-399.
521. PALLIER (Y.). — Contribution à l'étude de la phakomatose angiomateuse et des formes cliniques de la maladie de Sturge-Weber-Krabbe. Thèse médecine, Bordeaux, 1951, impr., 88 p.
522. PALMER (E. D.). — Stomach disease as diagnosed by gastroscopy. Philadelphia, Lea and Febiger, 1949, 200 p.
523. PALMER (E. D.). — Benign intramural tumors of the stomach ; a review with special reference to gross pathology. *Medecine (Baltimore)*, 1951, **30**, 81-179.
524. PANAS, RÉMY. — Décollement kystique de la rétine. *Anatomie pathologique de l'œil*, Paris, 1879, 88-93 (pl. xxiv).
525. PEEBLES BROWN (R. A.). — Polycystic disease of the kidneys and intracranial aneurysms. Etiology and interrelationship of these conditions ; review of recent literature and report of 7 cases in which both conditions coexisted. *Glasgow med. J.*, 1951, **32**, 333-348.

526. PEIPER (H. J.). — Zum Krankheitsbild der Magenneurinome. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1957, **194**, 139-157.
527. PEKHOVICH (A. M.). — Benign tumor of the stomach combined with neurofibromatosis, *Khirurgija*, 1949, 64.
528. PELAGATTI (M.). — Autopsie d'un cas d'adénome sébacé de Balzer. *Ann. Derm. Syph.* (Paris), 1904, **5**, 983-989.
529. PENFIELD (W.), YOUNG (A. W.). — The nature of von Recklinghausen's disease and the tumors associated with it. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1930, **23**, 320-344.
530. PENROSE (L. S.). — A clinical and genetic study of 1.280 cases of mental defect. *Med. research Council. Spec. report series*, n° 229. London, 1938, 159 p. (p. 48).
531. PERUSINI (G.). — Ueber einen Fall von Sclerosis tuberosa hypertrophica (Istioatipia corticale disseminata von Pellizzi). *M Schr. Psychiat. Neurol.*, 1905, **17**, 169-192, 255-277, 352-367.
532. PETERS (G.). — Sturge-Weber Krankheit. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 1956, **13** : Nervensystem, 4^e partie. Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
533. PETERS (G.), TEBELIS (F.). — Beitrag zur Klinik, Anatomie und Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1937, **157**, 782-794.
534. PETRIAT (A.), CORNET (L.), LEGER (H.), CASTANG (R.), TESSIER (R.). — Neurinome primitif intrapulmonaire. *Presse méd.*, 1953, **61**, 1526-1528.
535. PETSCH (H.), RADLINGER (C.). — Ein Fall von Morbus Recklinghausen mit Ovarialaplasie und Pseudohermaphroditismus masculinus externus. *Wien. Z. Nervenheilk.*, 1954, **10**, 252-259.
536. PIC, REBATTU. — Un cas de maladie de Recklinghausen. *Lyon méd.*, 1907, **108**, 636-643.
537. PICK (L.). — Zur Einteilung und pathologischen Anatomie des partiellen Riesenwuchses, insbesondere über sein Vorkommen beim Säugetier. *Beitr. path. Anat.*, 1914, **57**, 1-29.
538. PICK (L.). — Ueber Neurofibromatose und partiellen Riesenwuchs, insbesondere über die sektorenförmige Kombination von wahrem partiellen Riesenwuchs des Darmes mit mesenterialer Neurofibromatose. *Beitr. path. Anat.*, 1923, **71**, 560-582.
539. PICK (L.), BIELSCHOWSKY (M.). — Ueber Neurofibromatose und Riesenwuchs. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1922-1923, **33**, 172-174.
540. PIN (F.). — A propos d'un cas de neurofibromatose généralisée. Thèse médecine, Montpellier, 1916, impr., 68 p.
541. PIRINGER-KUCHINKA (A.), TURNHEIM (L.). — Neurofibromatosis uteri. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 1952, **136**, 170-176.
542. PITTS (H. H.). — Neurofibromatosis of urinary bladder. *Urol. cutan. Rev.*, 1949, **53**, 623-625.
543. PLAUCHU (M.). — Scléroses et réactions tissulaires. Thèse médecine, Lyon, 1934, impr., 272 p.

544. PLUVINAGE (R.). — Malformations et tumeurs vasculaires du cerveau. Masson et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1954.
545. PONFICK (Breslau). — Ueber congenitale « Myome » des Herzens und deren Combination mit der disseminirten Form echter Hirnsclerose. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 1902, **4**, 226-235.
546. POTTER (E. L.). — Diffuse angiectasis of the cerebral meninges of the newborn infant. Report of three cases. *Arch. Path.* (Chicago), 1949, **46**, 87-96.
547. PRATT-THOMAS (H. R.). — Tuberous sclerosis with congenital tumors of heart and kidney. Report of a case in a premature infant. *Amer. J. Path.*, 1947, **23**, 189-200.
548. PREBLE (R. B.), HEKTOEN (L.). — A case of multiple fibromata of the nerves, with arthritis deformans. *Amer. J. med. Sci.*, 1901, **121**, 1-27.
549. PREISER (S. A.), DAVENPORT (C. B.). — Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) and its inheritance, with description of a case. *Amer. J. med. Sci.*, 1918, **156**, 507-540.
550. PRESTON (F. W.), WALSH (W. S.), CLARKE (T. H.). — Cutaneous neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Clinical manifestations and incidence of sarcoma in sixty-one male patients. *Arch. Surg.* (Chicago), 1952, **64**, 813-827.
551. PRESTHUS (J.). — Diagnostic problems in tuberous sclerosis. *Acta psychiat.* (Kbh), 1953, **28**, 81-92.
552. PRIMANGELI (R.). — Morbo di Recklinghausen (neurofibromatosi) con ulcera gastrica. *Riv. osped.*, 1935, **25**, 135-138.
553. PRINGLE (J. J.). — Ueber einen Fall von kongenitalem Adenoma sebaceum. *Mh. prakt. Derm.*, 1890, **10**, 197-211.
554. PUENTE VELOSO (S.), GARCIA SANZ (J. A.). — Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen) de forma cutaneo-visceral. *Rev. clin. esp.*, 1955, **57**, 292-296.
555. PUNG (S.), HIRSCH (E. F.). — Plexiform neurofibromatosis of the heart and neck. *Arch. path.* (Chicago), 1955, **59**, 341-346.
556. PYE-SMITH (P. H.). — Cyst of the cerebellum with numerous small cysts in the pancreas and kidneys. *Trans. path. Soc. Lond.*, 1884-1885, **36**, 17-21.
557. RAIFORD (T. S.). — Tumors of the small intestine. *Arch. Surg.* (Chicago), 1932, **25**, 122-177, 321-355.
558. RAMADE (J.). — La sclérose tubéreuse de Bourneville, en particulier chez le nourrisson (à propos de 20 observations). Thèse médecine, Paris, 1951, dactyl.
559. RAPPAPORT (H. M.). — Neurofibromatosis of the oral cavity (report of a case). *Oral Surg.*, 1953, **6**, 599-604.
560. RASO (M.). — Rabbdomioma del cuore e sclerosi tuberosa. Contributo allo studio delle neuroblastodermosi (facomatosi). *Cervello*, 1938, **17**, 27-50, 101-122 et 157.

561. RAVAUULT (P.), PONT (M.). — Les formes thoraciques de la neurofibromatose de Recklinghausen. *J. Méd. Lyon*, 1949, **30**, 289-294.
562. RAVICH (A.). — Neurofibroma of the ureter. Report of a case with operation and recovery. *Arch. Surg. (Chicago)*, 1935, **30**, 442-448.
563. REBOUL, BESSIÈRE, LÉGER, CHABOT (M^{me} J.), DELORME, FAU. — Sur quelques formes histologiques et radio-cliniques de neurofibromatose. *Bull. Soc. Ophthal. Fr.*, 1956, 8^e fasc., 831-836.
564. RECKLINGHAUSEN (F. VON). — Ein Herz von einem Neugeborenen vor, welches mehrere theils nach aussen, theils nach den Höhlen prominirende Tumoren (Myomen) trug. Cité in *Msschr. Geburtskr. Frauenkr.*, 1862, **20**, 1-2.
565. RECKLINGHAUSEN (F. VON). — Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen (Contribution à l'étude des fibromes multiples de la peau et leur rapport avec les névromes multiples). A. Hirschwald, édit., Berlin, 1882, 134 p. *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1882, **3**, 430-437.
566. REHDER (H.). — Ein Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Rhabdomyome des Herzens. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1914, **217**, 174-184.
567. REMLER (O.), PIECK (K.). — Ueber ophthalmologische Veränderungen bei der tuberösen Sklerose. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1950, **116**, 522-536.
568. REUBI (F.). — Les vaisseaux et les glandes endocrines dans la neurofibromatose. Le syndrome sympathicotonique dans la maladie de Recklinghausen. Thèse médecine, Genève, 1944, impr.
569. REVILLIOD (H.). — De la neurofibromatose généralisée et de ses rapports avec l'insuffisance des capsules surrénales. Thèse médecine, Genève, 1900, impr.
570. REZZA (E.). — Contributo allo studio anatomo-patologico delle neuroblastodermosi. II : le alterazioni del rene nella sclerosi tuberosa. *Arch. Sci. med.*, 1946, **82**, 38-61.
571. RIBBERT (H.). — Die Rhabdomyome des Herzens bei tuberöser Hirn-sklerose. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1915, **26**, 241-245.
572. RICHARDIÈRE (H.). — Etude sur les scléroses encéphaliques primitives de l'enfance. Thèse médecine, Paris, 1885, impr., 110 p.
573. RIEDMATTEN (R. DE). — Etude sur les rhabdomyomes du cœur. *Trav. Inst. Path. Lausanne*, 1904, **3**, 165-200.
574. RIOPELLE (J. L.). — Epithéliosarcome du rein gauche, avec fibromyolipome du même rein, et fibrome théco-cellulaire de l'ovaire homolatéral. Origine rénale du prétendu hypernéphrome vrai du rein. *Rev. canad. Biol.*, 1945, **4**, 40-65.
575. RIVAS DIEZ (B.). — Invaginacion intestinal por neurofibroma en una enfermedad de Recklinghausen. *Sem. med. (Buenos Aires)*, 1937, **44**, 457-459.
576. RIVIÈRE (J.). — Deux monstrueuses tumeurs royales de gliofibromatose de Recklinghausen. Thèse médecine, Toulouse, 1957, impr., 43 p.

577. ROCH (M.), MARTIN (E.). — Neurofibromatose. Périartérite noueuse. Hypertension. *Helv. med. Acta*, 1938, **5**, 661-664.
578. ROCHAT (G. F.). — Familiäre Angiomatosis retinæ und Kleinhirnangiom. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1927, **73**, 601-612.
579. ROSENDAL (T.). — A case of diffuse myomatosis and cyst formation in the lung. *Acta radiol.* (Stockh.), 1942, **23**, 138-146.
580. ROSENTHAL (D. B.), WELLS (R. A.). — The association of chromaffin tumours with neurofibromatosis. *J. Path. Bact.*, 1936, **42**, 599-603.
581. ROSS (J. A.). — A case of sarcoma of the urinary bladder in von Recklinghausen's disease. *Brit. J. Urol.*, 1957, **29**, 121-126.
582. ROSS (A. T.), DICKERSON (W. W.). — Tuberous sclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1943, **50**, 233-257.
583. ROTHE. — Gehirnsklerose und Geschwülstbildung am Herzen. *Allg. med. Zentral-Z.*, 1901, **70**, 175-176.
584. ROULET (F.). — L'angiomatose des centres nerveux (maladie de Lindau), en particulier des kystes du cervelet. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1932, **52**, 529-543.
585. RUSCHE (J. DE). — Phaeochromocytoma associated with neurofibromatosis. *Acta psychiat.* (Kbh.), 1956, **36**, fasc. 5, 749-757.
586. RUSSEL (D.). — Angiectasias y angiomias de cerebro y medula espinal. *Acta espan. Neurol. Psyc.*, 1931, **2**, 133.
587. RUSSUM (B. C.), BARRY (M. W. M.). — Paraganglioma in suprarenal medulla with neurofibromatosis. *Neb. St. med. J.*, 1930, **15**, 243-244.
588. SAALFELD (U.). — Zur dermatologischen Statistik (unter besonderer Berücksichtigung der Recklinghausenschen Krankheit und der Myome). *Derm. Z.*, 1928, **52**, 399-401.
589. SAALMANN. — Ueber einen Fall von Morbus Recklinghausen mit Hypernephrom. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1913, **211**, 424-429.
590. SAILER (J.). — Hypertrophic nodular gliosis. *J. nerv. ment. Dis.*, 1898, **25**, 402-440.
591. SAÏTA (A.). — Morbo di Recklinghausen e lesioni delle mucose. *Poli-clinico*, 1951, **58**, 710-714.
592. SALAM (M.), ZELLWEGER (H.). — Neurofibromatose. *Rev. méd. Moyen-Orient*, 1957, **14**, 384-389.
593. SALUSTRI (E.). — Contributo alla conoscenza di una nosi comune lesione della sclerosi tuberosa : la miomatosi delle tenie del colon. *Arch. ital. Anat. Istol. patol.*, 1954, **28**, 487-503.
594. SAMUELSEN (E.). — Tuberous sclerosis with changes in lung and bones. *Acta radiol.* (Stockh.), 1942, **23**, 373-386.
595. SANCHEZ-LUCAS (J. G.). — Morphogénèse du rein polykystique. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, **27**, 2793-2800.
596. SANDLER (M.). — Un cas de maladie de Bourneville concomitante du rhabdomyome du cœur et de l'adénome du rein. *Pediatarija*, 1956, **2**, 60-65.

597. SANTOS (R. dos), WOHLWILL (F.). — Lipo-mio-angioma parcialmente sarcomatoso bilateral dos rins (arteriografia) com doença quística dos pulmões (novo tipo de « facomatoses »). *Lisboa med.*, 1942, **19**, 131-161.
598. SANTY (P.), BÉRARD (M.), GALY (P.), MINETTE (A.). — Les tumeurs nerveuses du médiastin. Réflexions sur une statistique de 48 observations. *Acta chir. belg.*, 1951, **53**, 674-715.
599. SARAZANAS (M.). — Fibromatose cutanée généralisée. Formes et nature. Thèse médecine, Paris, 1934, impr., 141 p.
600. SARROUY (C.), SENDRA (L.), PHÉLINE (C.), RAUX (J.-P.), MESGUICHE (M.). — Un cas de syndrome de Sturge-Weber-Krabbe. *Société de Pédiatrie d'Alger*, 23 mars 1957.
601. SCARPATETTI (J. V.). — Zwei Fälle frühzeitiger Erkrankung des Centralnervensystems : a) multiple tuberöse Sklerose des Gehirnes ; b) Mikrocephalia vera (Giacomini). *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1898, **30**, Heft 1, 537-553.
602. SCHAIRER (E.). — Ueber Neurofibromatose und ihre Beziehungen zu Gliomen und Hirnhernien. *Z. Krebsforsch.*, 1934, **40**, 30-49.
603. SCHENCK (S. M.). — Diagnosis of congenital cystic disease of the lung. *Arch. Int. Med.*, 1937, **60**, 1-21.
604. SCHERER (H. J.). — Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Neurofibromatose (Recklinghausen) und umschriebenem Riesenwuchs. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1933, **289**, 127-150.
605. SCHERER (H. J.). — Untersuchungen über den geweblichen Aufbau der Geschwülste der peripheren Nervensystems. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1934, **292**, 478-553.
606. SCHIFF (P.). — Neurofibromatose héréditaire et familiale avec virilisme. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1925, **41**, 1100-1105.
607. SCHILLING (C.), PERGER (H.). — Neurofibrome der Lunge bei Recklinghausenscher Erkrankung. *Röntgenpraxis*, 1929, **1**, 802-806.
608. SCHIRMER (R.). — Ein Fall von Teleangiektasie. v. *Graefe's Arch. Ophthal.*, 1860, **7**, 119-121.
609. SCHLETTLER (G.), KLINK (O.). — Situs viscerum inversus totalis mit Bronchiektasien, Polyposis Nasi und Gefäßmissbildungen am Augenhintergrund. *Arztl. Wschr.*, 1949, **4**, 215-216.
610. SCHLEY (W.). — Ueber Hämangiome im Bereich der Brücke. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1927, **41**, 337-341.
611. SCHLUMBERGER (H. G.). — Polycystic kidney (mesonephros) in the goldfish. *Arch. Path. (Chicago)*, 1950, **50**, 400-410.
612. SCHMINCKE (A.). — Recklinghausensche Krankheit. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 1956, **13** : Nervensystem. 4^e partie : Erkrankungen des zentralen Nervensystems.
613. SCHMINCKE. — Diffuse Neurinombildung in der Appendix. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1922-1923, **33**, 17-18.

614. SCHNEIDER. — Vorfürhrungen aus der chirurgischen Pathologie. *Zbl. Chir.*, 1932, **59**, 2245-2246.
615. SCHOB (F.). — Beitrag zur Kenntniss der Netzhauttumoren bei tuberöser Sklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1925, **95**, 731-740.
616. SCHRÖDER (C. H.). — Beitrag zur Vererbung der Recklinghausenschen Neurofibromatose. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1936, **164**, 563-572.
617. SCHUBACK (A.). — Ueber die Angiomatosis des Zentralnervensystems (Lindausche Krankheit). *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1927, **110**, 359-371.
618. SCHULTZ (A.). — Ganglioneuromatose des Wurmfortsatzes. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1923, **33**, 172.
619. SCHUSTER (M.). — Beitrag zur pathologischen Anatomie der Recklinghausenschen Krankheit (Neurofibromatosis multiplex). *Lek. wojsk.*, 1921, **2**, 1-15.
620. SCHUSTER (P.). — Anatomischer Befund eines mit der Försterschen Operation behandelten Falles von multipler Sklerose nebst Bemerkungen zur Histologie der multiplen Sklerose. *M Schr. Psychiat. Neurol.*, 1913, **33**, 384-403.
621. SCHUSTER (P.). — Beiträge zur Klinik der tuberösen Sklerose des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenkr.*, 1914, **50**, 96-133.
622. SEIDL (J.). — Zur Erbbiologie und Klinik der tuberösen Sklerose. *Erbarzt*, 1940, **8**, 99-138.
623. SEIFFERT. — Die congenitalen multiplen Rhabdomyome des Herzens. *Beitr. path. Anat.*, 1900, **27**, 145-172.
624. SEIFFERT. — Ueber congenitale Rhabdomyome des Herzens. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 1901, **3**, 64.
625. SERRÉ (R.). — Contribution à l'étude des localisations viscérales de la maladie de Recklinghausen (tumeurs pleuro-pulmonaires). Thèse médecine, Paris, 1923, impr., 36 p.
626. SHARPE (J. C.), YOUNG (R. H.). — Recklinghausen's neurofibromatosis. Clinical manifestations in thirty-one cases. *Arch. int. Med.*, 1937, **59**, 299-328.
627. SHAW (R. C.). — Von Recklinghausen's disease of the small intestine associated with skin lesions. *Amer. J. Surg.*, 1950, **80**, 360-363.
628. SHERLOCK (E. B.). — The feeble-minded. London, 1911, 235-247.
629. SHOULDICE (E.). — Multiple fibromata. A case with one fibroma enlarging into the stomach. *Canad. Med. Ass. J.*, 1925, **15**, 66-69.
630. SIEMENS (H. W.). — Klinisch-dermatologische Studien über die Recklinghausensche Krankheit (mit 22 neuen Fällen). *Arch. Derm. Syph.* (Berl.), 1926, **150**, 80-103.
631. SILVERSTEIN (C. M.), MITCHELL (G. L. Jr). — Tuberous sclerosis. Report of a case with unusual pulmonary manifestations. *Amer. J. Med.*, 1954, **16**, 764-768.

632. SLADDEN (A. F.). — Case of Lindau's disease (capillary angiomatosis). *Brit. J. Ophthalm.*, 1930, **14**, 224-228.
633. SMITH (F. R.). — Neurofibroma of the ovary associated with Recklinghausen's disease. *Amer. J. Cancer*, 1931, **15**, 859-862.
634. SMITH (L. W.), FERRIS (H. W.). — Tumors of the kidney, with special reference to the hypernephromata. *Amer. J. Surg.*, 1931, **13**, 552-564.
635. SOREL, BARDIER (A.), BUISSOU (H.), DALOUS (A.). — Maladie de Recklinghausen avec tumeur cérébrale et pulmonaire de l'enfant. *Société de Pédiatrie de Paris*, 18 déc. 1956; analysé dans *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 1117.
636. SORSBY (A.). — Comparative pathology, in « Clinical Genetics ». Ed. by Arnold Sorsby, chap. 10, London, Butterworths, 1953, 133-151.
637. SPENCER (W. G.), SBRATTOCK (S. G.). — Macroglossie neurofibromateuse. *Rev. neurol.* (Paris), 1908, **16**, 155.
638. STEDEN (E.). — Ueber Neurinomatosse der Harnblase. *Dtsch. Z. Chir.*, 1923, **177**, 137-142.
639. STEDEN (E.). — Ueber Neurinomatosse der Appendix. *Zbl. Chir.*, 1932, **59**, 1520-1522.
640. STEEN (T. R.). — Hypertension during operation due to unsuspected phaeochromocytoma associated with neurofibromatosis. *Anæsthesia*, 1957, **12**, 80-85.
641. STEINBISS (W.). — Zur Kenntnis der Rhabdomyome des Herzens und ihrer Beziehungen zur tuberösen Gehirnsklerose. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1923, **243**, 22-38.
642. STEINER (D. W.). — Die neurogenen Tumoren des Magens. Inaug. Dissert., Basel, 1952.
643. STENDER (A.), ZÜLCH (K. J.). — Ueber die Ventrikeltumoren bei tuberöser Sklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1943, **173**, 556-578.
644. STEWART (D. T.). — Rhabdomyomatosis of the heart associated with tuberose sclerosis of the brain and multiple cysts of the kidney. *N. Z. med. J.*, 1939, **38**, 19-22.
645. STEWART (F. W.), COPELAND (M. M.). — Neurogenic sarcoma. *Amer. J. Cancer*, 1931, **15**, 1235-1320.
646. STEWART (H. L.), BAUER (E. L.). — Tuberous sclerosis. *Arch. Path.* (Chicago), 1932, **14**, 799-809.
647. STIGLIANI (R.). — Limiti e interferenze formali e genetiche fra sclerosi tuberosa, gliosi e gliomi. *Arch. « De Vecchi » Anat. patol.*, 1940, **2**, 319-357.
648. STOUT (A. P.). — The malignant tumors of the peripheral nerves. *Amer. J. Cancer*, 1935, **25**, 1-36.
649. STOUT (A. P.). — The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). *Amer. J. Cancer*, 1935, **24**, 751-796.

650. STREITMANN (B.). — Neurofibromatis localisata. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.*, 1955, **19**, 324-329.
651. STURGE (W. A.). — A case of partial epilepsy, apparently due to a lesion of one of the vasomotor centres of the brain. *Trans. clin. Soc. Lond.*, 1879, **12**, 162-167.
652. STRUWE (F.), STEUER (E. J.). — Eine Recklinghausen-Familie. Klinische und anatomische Untersuchungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1930, **125**, 748-790.
653. SUZUKI (S.). — Ueber zwei Tumoren aus Nebennierenmarkgewebe. *Berl. klin. Wschr.*, 1910, **47**, 1623-1625.
654. TAILHEFER (E.). — Fibromes multiples et congénitaux de la peau. *Prog. méd.* (Paris), 1897, **6** (III^e série), 474-475.
655. TANNENBERG (J.). — Ueber die Pathogenese der Syringomyelie, zugleich ein Beitrag zum Vorkommen von Capillärhämangiomen im Rückenmark. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1924, **92**, 119-174.
656. TAUBER (R.). — Kombination eines Morbus Recklinghausen mit multiplen äusseren Dünndarmmyomen. *Wien. klin. Wschr.*, 1923, **36**, 780-781.
657. TAVERNARI (A.). — Sclerosi tuberosa encefalomidollare e fibrosi viscerali multiple. *G. Psychiat. Neuropat.*, 1937, **15-16**, 1-18.
658. TAYLOR (A. C.), MOORE (E.). — Multiple hemangiomas showing certain malignant characteristics in infant; report of case. *Amer. J. Cancer*, 1933, **19**, 31-39.
659. TESSERAUX (H.), ZACHMANN (L.). — Von Recklinghausensche Neurofibromatose mit enormer, die rechte Lunge und die Leber betreffender Geschwülstbildung. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1954, **91**, 190-196.
660. THIBAL (J.). — Contribution à l'étude de la sclérose tubéreuse ou hypertrophique du cerveau. Thèse médecine, Paris, 1888, impr., 61 p.
661. THIBIERGE (G.). — Note sur un cas de maladie de Recklinghausen (neurofibromatose généralisée), sans fibromes cutanés ni fibromes nerveux. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1898, **15**, 143-149.
662. THOMPSON (G. J.), DONALD (J. R. Mac). — Benign tumors of urinary bladder; report of a case of neurofibroma. *J. Urol.* (Baltimore), 1940, **43**, 831-835.
663. THONY (C.). — Les tumeurs viscérales de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Thèse médecine, Paris, 1952, dactyl., 121 p.
664. THURSFIELD (J. H.). — Macroglossia neurofibromatosa. *Lancet*, 1902, **2**, 1127.
665. TISELIUS. — Cited in loco von Recklinghausen, 1882, 1793.
666. TOHMEH (P.). — La schwannose ou maladie de Recklinghausen. Thèse médecine, Paris, 1942, impr., 51 p.
667. TONNING (H. O.), WARREN (R. F.), BARRIE (H. J.). — Familial hæmangiomata of the cerebellum. *J. Neurosurg.*, 1952, **9**, 124-132.

668. TOUCHE. — Neurofibromatose généralisée. *N. Iconogr. Salpêtr.*, 1912, **25**, 45-46.
669. TRUEMAN (R. H.), RUBIN (I. E.). — Tumor of the optic disk associated with neurofibromatosis (presentation of a case). *Arch. Ophthalm.* (Chicago), 1953, **50**, 468-474.
670. TUCKER (B. R.). — Von Recklinghausen's disease with especial consideration of the endocrine connection. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1924, **11**, 308-320.
671. TURNER (F. C.). — A case of cystic growths in the cerebellum and right adrenal. *Trans. Path. Soc. Lond.*, 1888, **39**, 9-13.
672. UEHLINGER (E.). — Ueber einen Fall von diffusem Rhabdomyom des Herzens. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1925, **253**, 719-730.
673. UGOLOTTI (F.). — Sclerosi cerebrale tuberosa associata a speciali alterazioni di altri organi. *Riv. Patol. nerv. ment.*, 1904, **9**, 361-392.
674. ULLMANN. — Ueber des Wesens der Angiomatosis. *Mschr. Ohrenheilk.*, 1951, **65**, 1147-1150.
675. UNDEUTSCH (W.). — Zum Problem der malignen Entartung der Neurofibromatosis Recklinghausen. *Derm. Wschr.*, 1957, **136**, 1147-1153.
676. URBACH (E.), WIEDMANN (A.). — Morbus Pringle und Morbus Recklinghausen. Ihre Beziehungen zueinander. *Arch. Derm. Syph.* (Berl.), 1929, **158**, 334-343.
677. URECHIA (C. T.), ELEKES (N.). — Angiomes du type réticulo-endothélial intéressant la moelle et le foie. *Rev. neurol.* (Paris), 1932, **2**, 557-565.
678. USHER (C. H.). — Bowman lecture on a few hereditary eye affections. *Trans. ophthalm. Soc. U. K.*, 1935, **55**, 164-245.
679. VAAS (J.). — Klinik und Erbgang der tuberösen Sklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1940, **111**, 547-614.
680. VACHON (A.), BRET (P.), LEHMAN (M.). — Huit cas de tumeurs bénignes de l'estomac dont deux tumeurs nerveuses associées à une maladie de Recklinghausen. *Lyon méd.*, 1951, **185**, 33-40.
681. VEJLENS (G.). — Specific pulmonary alterations in tuberous sclerosis. *Acta pathol. microbiol. scand.*, 1941, **18**, 317-330.
682. VEROCAY (J.). — Zur Kenntnis der Neurofibrome. *Beitr. path. Anat.*, 1910, **48**, 1-69.
683. VIALLEFONT (H.). — La maladie de von Hippel. La maladie de Lindau. *Rev. Oto-neuro-ophthal.*, 1935, **13**, 405-434 et 485-508.
684. VIGNOLO-LUTATI (C.). — Beitrag zur Recklinghausenschen Krankheit. Klinische, pathologisch-anatomische und histologische Beobachtungen, mit besonderer Berücksichtigung des Hautnervensystems. *Mh. prakt. Derm.*, 1911, **52**, 51-70.
685. VIRCHOW (R.). — Die krankhaften Geschwülste. Bd 1, Berlin, 1863, p. 325.

686. VOGT (H.). — Epilepsie und Schwachsinnzustände im Kindesalter. Chap. V : die tuberöse Sklerose. *Arch. Kinderheilk.*, 1908, **48**, 369-382.
687. VOLLAND. — Untersuchungsresultate von 50 Schädeltrepanationen bei Epilepsie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.*, 1922, **74**, 505-556.
688. VOSS (W.). — Allgemeine Neurofibromatosis mit sarkomatösem neurogenem Lungentumor. *Frankfurt. Z. Path.*, 1936, **49**, 138-144.
689. VRIES (H. F. DE). — Een geval van pubertas præcox door hypophysisgezwell en Ziekte van von Recklinghausen. *Ned. T. Geneesk.*, 1930, **74**, 2001-2006.
690. WAGNER (F.). — Das Bild der tuberösen Hirnsklerose, mit histologischen Befunden des Auges und der inneren Organe. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1957, **130**, 577-584.
691. WALZEL (P.). — Lungentumoren mit Einschluss von auf die Lunge übergreifenden Mediastinaltumoren und Thoraxwandgeschwülsten. *Brun's Beitr. klin. Chir.*, 1933, **158**, 645-671.
692. WARREN (S.), WARVI (W. N.). — Tumors of sebaceous glands. *Amer. J. Path.*, 1943, **19**, 441-459.
693. WATRIN (J.), MEIGNANT (P.), WEILLE (R.). — Sclérose tubéreuse de Bourneville et nævi fibromateux symétriques de la face. *Ann. Derm. Syph. (Paris)*, 1939, **10**, 614-655.
694. WEBER (F. P.). — Rightsided hemi-hypertrophy resulting from rightsided spastic hemiplegia with a morbid condition of the left side of the brain revealed by radiogram. *J. Neurol. Psychopath.*, 1923, **3**, 134.
695. WEBER (G.). — La displasia neurotuberosa mioglicogenica (sclerosi tuberosa con rabdomiomi cardiaci). *Arch. « De Vecchi » Anat. patol.*, 1948, **41**, 1007-1050.
696. WECHSLER (I. S.). — A Textbook of clinical neurology. 5^e édition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1944.
697. WEICHSELBAUM (A.). — Beiträge zur Geschwulstlehre. I. Ein gangliöses Neurom der Nebenniere. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1881, **85**, 554-567.
698. WEISE (H.). — Ueber einen Fall von isoliertem visceralem Morbus Recklinghausen mit partiellem Riesenwuchs des Magens und des Duodenums. *Arch. Geschwulstforsch.*, 1952, **4**, 258-272.
699. WEISMANN-NETTER (R.). — Du polymorphisme des atteintes osseuses de la neurinomatose de Recklinghausen ; des obscurités de leur pathogénie, etc... *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 2719-2725.
700. WESTPHALEN (H.). — Multiple Fibrome der Haut und der Nerven mit Uebergang in Sarcom und mit Metastasenbildung. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1887, **110**, 29-51.

701. WESTPHALEN (H.). — Multiple Fibrome der Haut, der Nerven und Ganglien mit Uebergang in Sarkom. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 1888, **114**, 29-52.
702. WEYENETH (R.). — Cystisches Neuroblastom des Dünndarms. *Arch. klin. Chir.*, 1939, **195**, 398-412.
703. WIJK (Th. W. VAN). — Over het syndroom polyposis adenomatosa gastro-intestinalis generalisata heredofamiliaris gecombineerd met huid — en slijmvliespigmentatie of Ziekte van Peutz. Thèse médecine, Université de Leiden, 1950.
704. WILLIS (R. A.). — Pathology of tumours. London, 1953, Butterworth and Co. (publishers), Ltd.
705. WILLIS (R. A.). — The Borderland of embryology and pathology. London, 1958, Butterworth and Co. (publishers), Ltd.
706. WILSON (S. A. K.). — Neurology. Edited by A. Ninian Bruce, London, 1944, t. II, pp. 894-906. (900) Edward Arnold and Co.
707. WINESTINE (F.). — The relation of von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromatosis) to giant growth and blastomatosis. *J. Cancer Res.*, 1924, **8**, 409-422.
708. WINTER (H.). — Neurofibromatosis Recklinghausen kombiniert mit multipler primärer Blastombildung. *Z. klin. Med.*, 1932, **122**, 627-640.
709. WITUS (W. S.), JOSEPH (H. F.), VALK (W. L.). — Neurofibromatosis with involvement of the genito-urinary tract. *J. Urol.* (Baltimore), 1958, **80**, 110-113.
710. WOHLWILL (F. J.), YAKOVLEV (P. I.). — Histopathology of meningo-facial angiomatosis (Sturge-Weber's disease). *J. Neuropath.*, 1957, **16**, 341-364.
711. WOLBACH (S. B.). — Congenital rhabdomyoma of the heart. Report of a case associated with multiple nests of neuroglia tissue in the meninges of the spinal cord. *J. med. Res.*, 1907, **16**, 495-519.
712. WOLF (A.), WILENS (S. L.). — Multiple hemangioblastomas of spinal cord with syringomyelia : case of Lindau's disease. *Amer. J. Path.*, 1934, **10**, 545-567.
713. WOLFF (P.). — Zystisches Riesenneurinom des Dünndarms bei familiärer Neurofibromatose (Recklinghausen). *Schweiz. med. Wschr.*, 1936, **66**, 379.
714. YAKOVLEV (P. I.), GUTHRIE (R. H.). — Congenital ectodermoses (neurocutaneous syndromes) in epileptic patients. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1931, **26**, 1145-1194.
715. YATER (W. M.). — Tumors of the heart and pericardium pathology, symptomatology and report of nine cases. *Arch. int. Med.*, 1931, **48**, 627-666.

716. YOUNG, YOUNG, WINKELMAN, BRODY. — Tuberous sclerosis and splenomegaly with focal accumulations of storage cells, with associated tumors of the retina and nodular glycogenic tumors of the heart. *Amer. J. Path.*, 1951, **29**, 659.
717. ZARA (E.), MARCO (A. DE). — Su di un caso di morbo di Recklinghausen con associazione di acromegalia frusta e sindrome schizofrenica. *Osped. psichiat.*, 1933, **4**, 1-14.
718. ZBINDEN (H.). — Beitrag zur intestinalen Form der Neurofibromatosis Recklinghausen. *Helv. chir. Acta*, 1951, **18**, 524-531.
719. ZIMMER (L.). — La diathèse néoplasique dans le système nerveux. La neurofibromatose, ses formes héréditaires et familiales. Thèse médecine, Paris, 1936, impr., 336 p.
720. ZOILLET (J.). — Angiomatosis retinæ geheilt mittels Katholysenstichelung. Inaugural Dissertation, Zürich, 1954.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	1
Introduction générale	5

PREMIÈRE PARTIE

Etude analytique : Les localisations viscérales des phacomatoses	9
I - NEUROFIBROMATOSE CUTANÉE DE RECKLINGHAUSEN	11
A) <i>Rappel historique</i> : Les principales localisations et manifestations cliniques	11
B) <i>Localisations viscérales et endocriniennes</i>	15
1) Etude chronologique	15
2) Observations personnelles	37
II - SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE	58
A) <i>Rappel historique</i> : Les principales localisations et manifestations cliniques	58
B) <i>Localisations viscérales et endocriniennes</i>	61
1) Etude chronologique	62
2) Observations personnelles	80
III - ANGIOMATOSE RÉTINO-CÉRÉBELLEUSE DE VON HIPPEL-LINDAU.....	95
A) <i>Rappel historique</i> : Les principales localisations et manifestations cliniques	95
B) <i>Localisations viscérales et endocriniennes</i>	98
1) Etude chronologique	98
2) Observations personnelles	104
IV - ANGIOMATOSE ENCÉPHALO-TRIGÉMINÉE DE STURGE-WEBER.....	109
A) <i>Rappel historique</i> : Les principales localisations et manifestations cliniques	109
B) <i>Localisations viscérales et endocriniennes</i>	112
1) Etude chronologique	112
2) Observations personnelles	116

DEUXIÈME PARTIE

Etude synthétique	125
A) <i>Etude anatomo-clinique d'ensemble</i>	129
1) Neurofibromatose de Recklinghausen	129
Clinique	129
Anatomie pathologique	132
1) Les différents sièges - Leur pourcentage.....	132
2) Aspect macroscopique des lésions viscérales...	133
3) Aspect microscopique des lésions viscérales...	137
Evolution	143
Traitement	144
2) Sclérose tubéreuse de Bourneville	144
Clinique	144
Anatomie pathologique	148
1) Les différents sièges - Leur pourcentage.....	148
2) Aspect macroscopique des lésions viscérales...	150
3) Aspect microscopique des lésions viscérales...	153
Evolution	157
Traitement	160
3) Angiomatose rétino-cérébelleuse de von Hippel-Lindau...	160
Clinique	161
Anatomie pathologique	162
1) Les différents sièges - Leur pourcentage.....	163
2) Aspect macroscopique des lésions viscérales...	163
3) Aspect microscopique des lésions viscérales...	165
Evolution	166
Traitement	167
4) Angiomatose encéphalo-trigémينية de Sturge-Weber	167
Clinique	168
Anatomie pathologique	170
1) Les différents sièges - Leur pourcentage.....	170
2) Aspect macroscopique des lésions viscérales...	171
3) Aspect microscopique des lésions viscérales...	172
Evolution	174
Traitement	175
B) <i>Réalité des phacomatoses viscérales</i>	176
1) Neurofibromatose cutanée de Recklinghausen	177
2) Sclérose tubéreuse de Bourneville	178
3) Angiomatoses cutanéocérébrales	179

C) <i>La place des formes viscérales des phacomatoses en clinique.</i>	181
1) Formes viscérales, prédominantes ou non, à expression neuro-ectodermique évidente	183
2) Formes viscérales cliniquement latentes	185
3) Formes viscérales pures, isolées, sans signes cutanés ou nerveux de phacomatose	187
Leurs critères	192
D) <i>Formes voisines des phacomatoses et lésions viscérales.</i>	194

TROISIÈME PARTIE

Pathogénie des formes viscérales des phacomatoses	199
A) <i>Notions préliminaires à une étude pathogénique</i>	203
B) <i>Problèmes pathogéniques particuliers aux différents types de lésions viscérales</i>	204
I) Généralités - Lésions spécifiques et aspécifiques.....	204
II) Tumeurs du premier groupe	205
III) Tumeurs du deuxième groupe	207
IV) Conclusions	210
C) <i>Problème pathogénique général des phacomatoses</i>	213
I) Théories actuellement abandonnées	213
II) Théories actuellement retenues	215
Conclusions générales	229
Bibliographie	233

IMPRIMERIES HUMBLOT

— NANCY —

1959

Dépôt légal 1959 - 2^e trim.

n 312 —

